Aus der Chirurgischen Klinik des Katharinenhospitals
der Stadt Stuttgart
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. F. Gross

Bösartige Karzinoide des Dünndarms

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
WOLFGANG MAHRINGER
aus Berlin

1962
7118

Aus der Chirurgischen Klinik des Katharinenhospitals
der Stadt Stuttgart
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. F. Gross

Bösartige Karzinoide des Dünndarms

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
WOLFGANG MAHRINGER
aus Berlin

Dekan:	Prof.Dr.med. K. Brecht
1.Berichterstatter:	Prof.Dr.med. F. Gross
2.Berichterstatter:	Prof.Dr.med. E. Letterer

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Fotodruck PRÄZIS · Tübingen

M e i n e n E l t e r n

zum 18. Mai 1960

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549607_0075

V o r w o r t

Wenn man den ersten Satz aus der abschließenden Zusammenfassung als Vorwort an den Anfang stellt, so erkennt man etwas von dem Rahmen und der Konzeption dieser Arbeit:

> "Ein uns überwiesener Patient mit bösartigem Dünndarm-Karzinoid gab Veranlassung zu eingehenden Untersuchungen der pathologisch-anatomischen, physiologischen, physiologisch-chemischen und klinischen Seite dieses Krankheitsbildes."

Was ich damit ausdrücken möchte, ist, daß diese weitgefaßte Gliederung, wenn sie in dieser Arbeit ihre Form gefunden hat, ohne die lenkende und beratende Führung meines Doktorvaters niemals so gut beendet worden wäre.
Für diese Hilfe möchte ich Herrn Professor Dr. F. G r o s s herzlichst danken, und dieser Dank, in diese Worte gekleidet, will mehr sein als eben diese Worte.

Inhalt

Zur Anatomie und Histologie des Helle-Zellen-Systems und der Karzinoide

Physiologische Wirkungen des Serotonins

Zur physiologischen Chemie des Serotonins

Die gutartigen Karzinoide und ihre klinischen Symptome

Das bösartige Karzinoid

1. Zur Anatomie und Histologie
2. Klinische Symptome
3. Gegenüberstellungen aus der gesamten Literatur
4. Eigener Fallbericht

Zusammenfassung

Schrifttum

- - -

Zur Anatomie und Histologie des Helle-Zellen-Systems und der Karzinoide

Der menschliche und höher entwickelte Wirbeltierorganismus ist weit mehr hormonal durchwirkt als nur durch die Hormone der klassischen Hormondrüsen. F e y r t e r beschrieb 1934 am Modell des insulären Gangapparates die Morphologie des Helle-Zellen-Systems und verglich sie als funktionell endokrine Zellen mit dem Gelbe-Zellen-Organ des Magendarmtraktes. Er fand diese Helle-Zellen in allen Körperregionen, sowohl in den Epithelien der Gallenblase, des Bronchialbaumes, der Mundspeicheldrüse, als auch im Urogenitaltrakt und den Hautdrüsen. Gleichzeitig stellt er erneut die Hypothese von der Endokrinie dieser Zellsysteme in den Vordergrund, nachdem bereits 1906 C i a c c i o und zwischenzeitlich auch andere Autoren wegen ihrer Chromierbarkeit an Beziehungen zu den Nebennierenmarkzellen gedacht hatten.

Basiswärts von der Darmlichtung ausgebreitet liegen die Helle-Zellen im Magendarmtrakt vereinzelt zwischen den absondernden und resorbierenden Epithelzellen. Es zeigen sich große, runde, basalständige Kerne, die vor allem der Basis zu chromatinreich sind. Das Zytoplasma ist auffallend hell, also lichtoptisch fast leer; es verjüngt sich meist flaschenähnlich der Lichtung zu. Außerdem kommt den Zellen histochemisch die Chromaffinität zu, was auch Anlaß war zur ersten Bezeichnung nach S c h m i d t als "Gelbe Zellen". Sie enthalten tropfenförmig Neutralfette und doppelbrechende Lipoide in Kristallform, die vermutlich auch ihre natürliche Tönung ausmachen. Synonyma für diese Zellen, wie wir sie im Schrifttum finden, sind Helle, Gelbe, argentaffine, argyrophile oder enterochromaffine Zellen. Durch tumoröses, knotenartiges Wachstum dieser Zellen entstehen spezifisch gebaute, endokrin tätige Adenome, die Karzinoide. Ihre Schnittfläche zeigt meist grauweißliche bis graugelbliche Färbung. Der Sitz des Tumors liegt dem

Mesenterialansatz gegenüber, und oftmals wird der Darm von dort aus mit soliden Helle-Zellen-Strängen wechselnder Breite durchsetzt, wobei sich teilweise auch derartige Nester bilden. Die Zellen wachsen infiltrierend in die Gewebspalten und Lymphkapillaren vor, wobei das seltene Einwachsen in die Blutgefäße auffällt. Im Darm bildet die Tunika muskularis meist eine natürliche Grenze für das Tumorwachstum, so daß die Geschwülste sich in der Tunika mukosa und Tela submukosa ausbreiten. Die Art des Wachstums belegt F e y r t e r mit dem Begriff der Endophytie. Darunter versteht er eben jenes infiltrierende Wachstum, das nicht unbedingt mit den Mutterzellen in Verbindung bleiben muß, sondern das vielmehr durch Abschnürung gesonderte Knospen entstehen läßt. So können D o c k e r t y und A s h b u r n von einem Fall berichten, bei dem sich ein multiples Wachstum von 68 unabhängigen Tumoren ergab.

Das Karzinoidgewebe ist arm an Mitosen. Die Eigenschaften, wie versilberbar oder chromierbar, bestehen nur an frisch gewonnenen Zellen. Bei allen Erscheinungsformen findet sich eine engmaschige, vergitterte Bauweise, die histologisch nach allen Richtungen netzförmig dicht gefügte Alveolen zeigt. Das Gerüst der Karzinoide ist ein retikuläres Gitter, dem elastische Fasern beigemengt sind. Die öfters im Gerüst oder am Rand der Geschwulst angetroffenen glatten Muskelfaserbündel dürften wohl Absplitterungen der bodenständigen Muskulatur sein.

Außerdem ergaben die von F e y r t e r durchgeführten Zinkanalysen des Geschwulstgewebes erhöhte Zinkwerte, wobei die Ergebnisse der Untersuchungen je nach Lokalisation des Karzinoids sich unterschieden.

Physiologische Wirkungen des Serotonins

Erstmals stellte - wie bereits erwähnt - C i a c c i o 1906 Überlegungen über mögliche hormonale Leistungen der Helle-Zellen an. Die Chromaffinität dieser Zellen ließ ihn zunächst an die Adrenalinbildner des Nebennierenmarkes denken. F e y r t e r entwickelte 1934 erneut die Hypothese von der Endokrinie dieser Zellen.

Das reichliche Chromatinvorkommen in den Zellkernen läßt an eiweiß-synthetische Vorgänge denken. Chromatin besteht aus Desoxyribonukleotiden, die an Eiweiß gebunden sind und nach C a s p e r s s o n Zentren der Eiweißsynthese darstellen. Im Zytoplasma vollziehen sich diese im Zusammenhang mit den Ribonukleotiden. Die Chromaffinität der Zellen selbst spricht nun nicht für vermehrte Nukleoproteide, sondern dafür, daß, wie beispielsweise bei den Nebennierenmarkzellen, eine Substanz wie das Adrenalin leicht oxydierbar ist. Es entsteht dadurch keine Chrom-Eiweiß-Verbindung, sondern durch die Chromate werden die in den Zellen befindlichen Stoffe oxydiert. Diese starke Oxydationsfähigkeit ist im Nebennierenmark durch die Dioxybenzolstruktur des Adrenalins, im Helle-Zellen-System durch die scheinbare Ähnlichkeit des Serotonins mit Aminophenolen bedingt. Es bleibt dabei die grundsätzliche Frage bestehen, ob nicht schon durch die Fixierung der Zellen mit Formaldehyd eine grundsätzliche Änderung eintritt. So vertreten L e m b e c k und K l e m e n t s c h i t z die Ansicht, daß die gelbe Tönung durch eine Reaktion der Helle-Zellen mit Formol bedingt ist, deren Bildung durch die Chromate lediglich beschleunigt wird.

Inzwischen konnten 1948 R a p p o r t , G r e e n und P a g e aus Azetonextrakten von Rinderblut einen gefäßverengernden Stoff gewinnen, den sie Serotonin nannten und dessen Struktur R a p p o r t 1949 als 5-Hydroxytryptamin

veröffentlichte. 1952 erkannten E r s p a m e r und A s e r o , daß ihre als Enteramin bezeichnete Substanz, die sie aus den enterochromaffinen Zellen gewonnen hatten, nach papierchromatographischen und UV-spektrographischen Untersuchungen sowie pharmakologischen Testen mit diesem 5-Hydroxytryptamin identisch war. Das bedeutete, daß es für die Wirkung gleichgültig war, ob der Stoff synthetisch oder aus Blut und Gewebe gewonnen war.

Man wußte schon seit der Jahrhundertwende von einer gefäßwiderstandserhöhenden Wirkung durch defibriniertes Blut und von Gefäßverengungen durch Thrombozyten. Bei allen experimentellen Untersuchungen war zunächst der Serotonineinfluß auf die glatte Muskulatur der Gefäße und des Darmes im Sinne einer kontrahierenden Wirkung am auffälligsten. Durch Versuche an Meerschweinchenileum konnte G a d d u m nachweisen, daß Serotonin wie beispielsweise Histamin an spezifischen Rezeptoren angreift. Der Einfluß auf den Blutdruck mag sich augenblicklich in einer Erhöhung zeigen. Bei Hypertoniepatienten wurde in keinem Fall ein erhöhter Serotoningehalt festgestellt. Zweifellos spielt bei diesem Ergebnis die verabreichte Dosis und der neurogene Zustand des Gefäßsystems eine beträchtliche Rolle. So kann einmal durch hohe Dosen eine erhöhte Kontraktion der peripheren Gefäße erzielt werden, zum andern erweitern sich diese durch Hemmung der neurogenen Vasokonstriktion (P a g e). In diesem Zusammenhang sei auf die Ergebnisse von H a d d y , G o r d o n und E m a n u e l verwiesen, die über die Versuche mit Serotonin am Hund berichteten. Bei konstanten Durchströmungsvolumen am Vorderbein des Tieres kontrahierten sich bei Serotoningaben von 10 µg/Min. die größeren Arterien, die kleineren mit einem Durchmesser von 0,5 mm jedoch erweiterten sich. Ständige intravasale Druckmessungen ergaben, daß Widerstand und Durchströmung sich nicht änderten, da Kontraktion und Dilatation sich das Gleichgewicht hielten.

Serotonin verkürzt die Blutungszeit durch vermutliche lokale Gefäßspasmen. Diese Wirkung beruht auf freigewordenem Serotonin, während es die Blutgerinnung nicht beeinflußt. Die Hämostase wird demnach einmal über die Blutgerinnung und zum andern über einen durch Serotonin beeinflußbaren vaskulären Mechanismus erreicht.

Versuche an Ratten ergaben nach Injektionen großer Serotoninmengen auf längere Zeit eine Thrombozytenvermehrung im peripheren Blut für diese Dauer (H e d i n g e r und L a n g e m a n n), während B o n n a m c a u x und L e c o m t e eine derartige Vermehrung bei Kaninchen nicht nachweisen konnten. Es dürfte aber andererseits die Speicherfunktion der Thrombozyten für körpereigene Amine, wie Adrenalin, Noradrenalin und Histamin, auch für Serotonin gelten. Damit ist die im Rattenversuch auftretende Thrombozytose als Anpassung des Organismus auf erhöhtes Vorhandensein von Serotonin zu werten, während eine derartige durch Serotonin bedingte Thrombozytose beim Menschen bisher nicht festgestellt werden konnte.

Die Atmung wird nach Serotonininjektionen hyperpnoisch, wobei eine kurz vorhergehende Apnoe zu beobachten ist. U n d e n f r i e n d spricht von Bronchospasmen. Durch detaillierte Untersuchungen der Serotoninwirkung im Lungenkreislauf nach größeren Gaben konnten bereits früher erhöhte Drucke im rechten Ventrikel und in der Arteria pulmonalis sowie Kontraktionen der Bronchien festgestellt werden (R e i d und R a n d), so daß die Ergebnisse von U n d e n f r i e n d mehr einer Bestätigung gleichkommen.

Im Magengengebiet ergaben Serotoninteste an Ratten auch bei ungezielter Untersuchung nach subkutanen Injektionen schwere Schädigungen der Magenwand. In den Versuchen traten hämorrhagische Erosionen auf. Unklar blieb, ob diese Reaktionen direkt oder indirekt auf Serotoningaben erzielt wurden. Im Gesamten Darmgebiet löst Serotonin erhöhte Peri-

staltik aus. Seine grundsätzliche Wirkung wird in einem Zusammenspiel mit den Faktoren gesehen, die die Regelung und Aufrechterhaltung der Darmmotorik ausmachen. Dabei dürfte der Serotonineinfluß nicht direkt auf die Darmmuskulatur erfolgen, zumal M a s s o n engere Beziehungen der enterochromaffinen Zellen zum Nervengeflecht des Darmes feststellte, sondern über eine Reizschwellenregulation im intramuralen Plexus (C e r l e t t i).

Im Gegensatz zum antidiuretischen, dem die Wasser-Rückresorption aus dem Tubulusapparat als Vasopressin fördernden Hormon des Hypophysenhinterlappens, das die Chloridabsonderung unbeeinflußt läßt, hemmt Serotonin sowohl die Wasser- als auch die Chloridausscheidung. Der Mechanismus der verminderten Diurese wird so erklärt, daß Serotonin die glatte Muskulatur der Nierengefäße angreift und bei deren außerordentlichen Empfindlichkeit schon nach kleinsten Gaben kontrahierend wirkt. Die Glomerulusfiltration wird durch die verengerten, afferenten Gefäße vermehrt, aber gleichzeitig wird damit der osmotische Druck in den peritubulären Gefäßen durch Kontraktion erhöht, so daß es zu vergrößerter Wasser- und Natriumretention kommt. Rattenversuche mit Serotonindosen, die um das Doppelte des normal Zuträglichen vermehrt waren, ergaben Nierenrindennekrosen und nach Dauerbehandlung ausgedehnte Narbenfelder mit Rindenausfällen. Aus Form, Lage und Verteilung dieser Nekrosen glaubt man gefäßbedingte Schädigungen annehmen zu dürfen, wenn sich zunächst auch an den Gefäßen keine histologischen Veränderungen feststellen lassen. S h e e h a n und M o o r e deuten Nierenrindennekrosen bei Menschen mit demselben Mechanismus: primäre Arterienspasmen mit nachfolgenden ischämischen Erscheinungen und Nekrosen.

An der äußeren Haut ruft die intrakutane Serotonininjektion starken, lang dauernden Schmerz hervor, wobei die Umgebung der Einstichstelle gerötet ist und die Venenzeich-

nung für 15 - 60 Minuten verschwindet. Im Hautgewebe setzt Serotonin Histamin frei. Das darf wohl als Erklärung für die Rötung um die Einstichstelle angesehen werden, da in den lebenden Zellen vermutlich bereits inaktiv vorhandenes Histamin vasodilatatorisch wirkt, so daß die Gefäße gleichzeitig für Blutflüssigkeit durchlässig werden.

W o o l e y und S h a w fanden Serotoninmangel bei Schizophrenie. Das war der Anlaß zu lebhaften Serotoninuntersuchungen im Zentralnervensystem. Hohe Konzentrationen wurden im Hirnstamm (Area postrema), vorallem aber im Hypothalamus, dem Gebiet der vegetativen Zentren, gefunden (K i n d und S c h n e i d e r). Daneben konnte an diesen Stellen erhöhter Serotoninwerte gleichzeitig vermehrt Noradrenalin festgestellt werden. So erscheint der Hypothalamus grundsätzlich als Region mit erhöhtem Amingehalt, so daß hier an Aminstoffwechselbeziehungen und mögliche Regulationsmechanismen gedacht werden muß. Auf der anderen Seite hat Serotonin als Amin für den Stoffwechsel des Hirngewebes sicherlich grundsätzliche Bedeutung: 20 von 100 untersuchten Geisteskranken wiesen eine deutlich verminderte Ausscheidung des Abbauproduktes im Harn der 5-Hydroxyindolessigsäure auf (G r a n o w i t z und P l e t s c h e r). Dagegen wurde bei 155 Schizophrenen und 52 normalen Patienten nach U n d e n f r i e n d das Ausscheidungsprodukt des Serotonins im Harn spektrometisch bestimmt, wobei allerdings zwischen beiden Gruppen keine Unterschiede in der Streubreite der 5-Hydroxyindolessigsäure-Werte festgestellt werden konnten.

Antagonistische Serotoninwirkungen besitzen neben den Sympatholytika, wie D-Lysergsäure (LSD 25), Indolabkömmlinge, wie Harmin, Yohimbin und Reserpin. Reserpin setzt gebundenes Serotonin frei, und so dem enzymatischen Abbau verfügbar, ergeben sich erhöhte 5-Hydroxyindolessigsäure-Werte im Urin, während der Serotoningehalt in den Geweben abnimmt. Merkwürdigerweise aber vermag Reserpin, das an

sich antagonistisch wirkt, Sertoninerscheinungen hervorzubringen (S j o e r d s m a , W e i s s b a c h , U n d e n f r i e n d). Als gebräuchlichste Antiserotoninpräparate wurden zeitweilig BOL 148 oder UML 491 verabreicht. Im Grunde waren diese wirkungslos, so daß heute mit Erfolg Chloropremazin als Gegenmittel angewendet wird.

Zur physiologischen Chemie des Serotonins

R a p p o r t veröffentlichte 1949 die Struktur des bereits vorher erkannten und von ihm 1948 Serotonin genannten Stoffes als 5-Hydroxytryptamin. Wie für alle natürlich vorkommenden Indolderivate ist die essentielle Aminosäure Tryptophan die Muttersubstanz. (Nach R o s e beträgt der Minimalbedarf 0,25 g pro Tag, während die wünschenswerte Menge bei 0,5 g pro Tag liegt.) Durch enzymatische Oxydierung entsteht nach U n d e n f r i e n d zunächst das 5-Hydroxytryptophan, das durch die Dekarboxylase, deren Optimum bei pH 8,1 liegt, zu 5-Hydroxytryptamin wird. Diese Aminosäuredekarboxylase, die in Leber, Niere und Darm und auch im Gehirn aufgefunden wurde, entspricht in etwa der Ko-Dekarboxylase Pyridoxalphosphat, also dem phosphorylierten Vitamin B_6 (U n d e n f r i e n d, L a n g e m a n n).

Die Abbaustufen dieses Wirkstoffes sind 5-Hydroxyindolazetaldehyd, das dann durch die Monominooxydase zu 5-Hydroxyindolessigsäure wurd und als solche im Harn ausgeschieden nachweisbar ist. (Abb. 1)

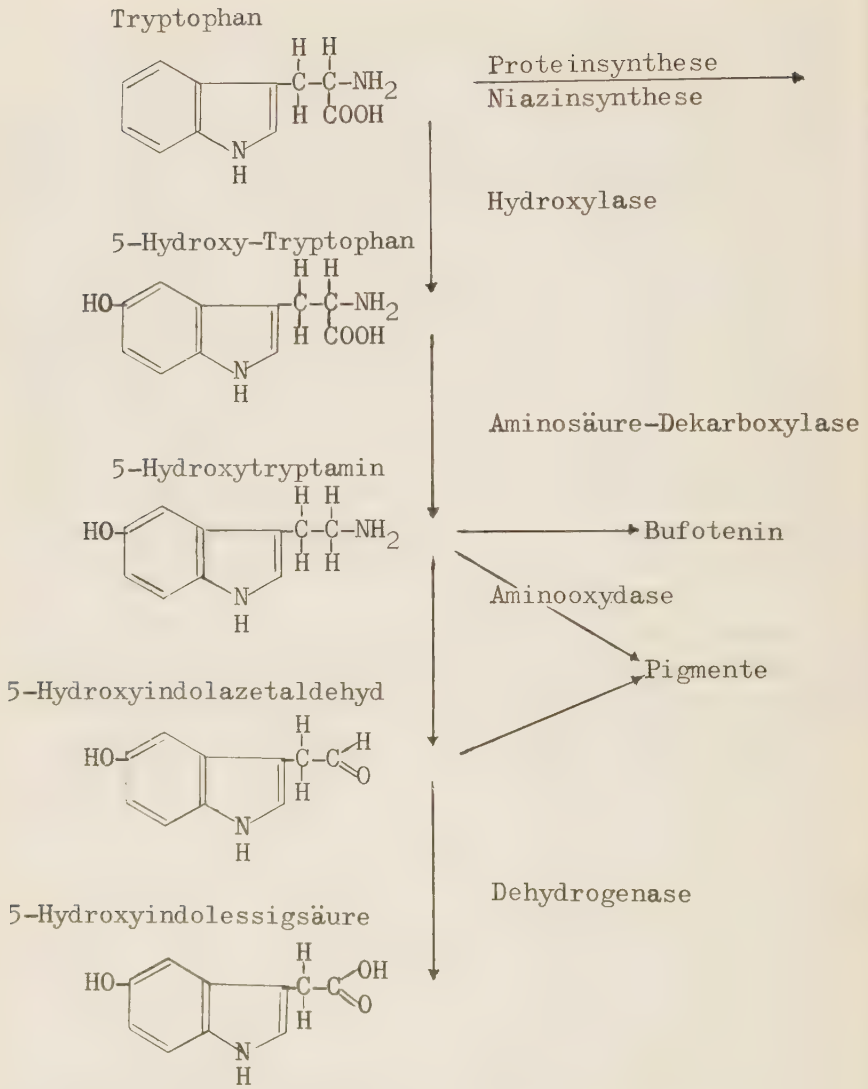


Abb.1 - Auf- und Abbau des 5-Hydroxytryptamins (Serotonin)

1 % des zugeführten Tryptophans geht täglich für den Serotoninstoffwechsel verloren. Bei malignen Karzinoid-Kranken erhöt sich dieser Bedarf auf 60 %. Dieser Mehrverbrauch an Tryptophan zur 5-Hydroxytryptamin-Synthese geht dem Nikotinsäure-Aufbau

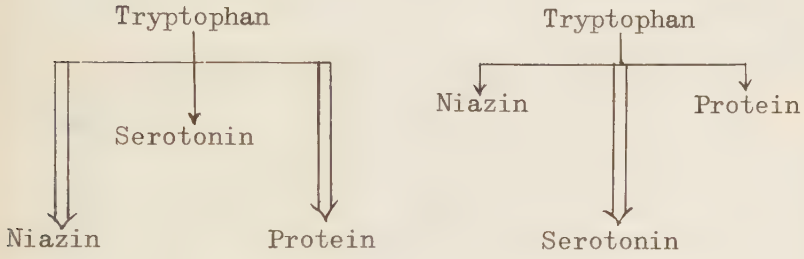


Abb.2. - Tryptophan-Stoffwechsel-Beziehungen.

verloren, was die manchmal bei diesen Patienten auftretenden Pellagra-Erscheinungen erklärt (U n d e n f r i e n d, W e i s s b a c h , S j o e r d s m a). Die Verarmung des Organismus an Tryptophan bewirkt außerdem Störungen in der Proteinbildung mit daraus sich ergebenden Gewichtsabnahmen und Hypoproteinämien. (Abb. 2) So zeigt sich außerdem bei Karzinoid-Patienten mit erhöhtem 5-Hydroxyindolessigsäure-Vorkommen im Harn eine deutlich verminderte Tryptophan-Ausscheidung. (Tab. 1)

Fall	Tryptophan mg/ml	5-Hydroxyindolessigsäure mg/Tag
12 normale Personen	1,06 - 1,28	2 - 9
12 Patienten ohne Karzinoid	0,90 - 1,50	2 - 9
Patienten mit Karzinoid		
II	0,83; 0,81; 0,63;	320 - 392
III	1,00; 0,74; 0,84;	380 - 580
IV	0,70; 0,68; 0,65; 1,07;	214 - 572
VII	0,67; 1,06;	450 - 680
VIII	1,20; 1,14; 1,10; 1,19;	157 - 192
X	0,45; 0,47; 0,65;	380 - 630

Tab. 1. - Gegenüberstellung der 5-Hydroxyindolessigsäure - und Tryptophan-Ausscheidung im Normalfall und bei Karzinoid-Patienten (S j o e r d s m a).

Die größte Aminosäuredekarboxylase-Aktivität konnte in der Nierenrinde nachgewiesen werden. Eine Synthese in den Blutplättchen, denen eine Transportfunktion zukommt, kann ausgeschlossen werden.

Tab. 2. - Angaben der Normalwerte des 5-Hydroxytryptamins (Serotonin) von verschiedenen Untersuchern

Untersucher	Zahl der Fälle	Durchschnittswerte
1. 5-Hydroxytryptaminwerte im Serum		
Barkham	31 gesunde Pers.	0,145 µg/ml
Curzon	25 gesunde Pers.	0,07 µg/ml
Erspamer	14 Jugendl.(jünger)	0,12 µg/ml
	16 Jugendl.(älter)	0,09 µg/ml
Ratzenhofer		0,095 µg/ml
Sharman	2 gesunde Pers.	0,155 µg/ml
Zucker	29 gesunde Pers.	0,062 µg/ml

Untersucher	Zahl der Fälle	Durchschnittswerte
2. 5-Hydroxytryptaminwerte in Thrombozyten		
Hardisty	35 gesunde Pers.	0,057 µg/10^8 Thrombozyten
Humphrey	2 gesunde Pers.	0,25 µg/10^9 Thrombozyten
Ratzenhofer		0,06 µg/10^8 Thrombozyten
Sjoerdsma	40 "nahezu" norm.Pers.	0,1 - 0,3 µg/ml Blut
Weiner	94 Krankenhauspatienten	0,87 µg/10^9 Thrombozyten
Zucker	8 Jugendliche	0,76 µg/10^9 Thrombozyten
3. 5-Hydroxytryptaminwerte im Harn		
Ratzenhofer		nur in Spuren

Tab. 3. - 5-Hydroxytryptaminwerte (Serotonin) und 5-Hydroxyindolessigsäurewerte bei Karzinoid-Patienten (Ratzenhofer).

Substanz	Serum	Thrombozyten	Harn
5-Hydroxy-tryptamin	0,4-56 g/ml	0,22-o,34 g/10^8Thr.	0,4-20 g/ml
5-Hydroxy-indolessigs.	-	-	30-1680 mg/Tag

Der Normalgehalt an 5-Hydroxytryptamin im Serum beträgt 0,03 - 0,15 µg/ml (Tab. 2); dieser liegt bei maligenen Karzinoid-Kranken meist zwischen 0,4 und 56 µg/ml (Tab. 3).

Der 5-Hydroxytryptamin-Abbau wurde mit markierten Tryptophan-Gaben nachgewiesen. Die Normalwerte des als 5-Hydroxyindolessigsäure im Urin nachweisbaren Serotonins liegen zwischen 1,0 - 10 mg/Tag (Tab. 4) gegenüber 30 - 1680 mg/Tag (Tab. 3) bei Karzinoid-Patienten. Der Nachweis erfolgt einmal spektralphotometrisch oder mit Papierchromatographie (C a r c a s o n a , C e r v o s - N a v a r r o , U n t e r h a r n s c h e i d t) oder nach H a n s o n und S e r i n.

Tab. 4. - Angaben der Normalwerte der 5-Hydroxyindolessigsäure im Harn von verschiedenen Untersuchern

Untersucher	Material	Durchschnittswerte
Erspamer	Harn	2 - 9 mg/Tag
Granowitz	Harn	1,8 - 8 mg/Tag
Pernow	Harn	2 - 10 mg/Tag
Ratzenhofer	Harn	1 - 9 mg/Tag
Undenfriend	Harn	2 - 9 mg/Tag

Die gutartigen Karzinoide und ihre klinischen Symptome

Im Darmbereich kommen als Hauptmöglichkeiten gutartigen Geschwulstwachstums einmal die Adenome aus dem mukoiden Gewebe der Brunner'schen Drüsen, die drüsigen Polypen aus Saum-, Becher- oder Paneth'schen Körnerzellen des Epithels in Dünn- und Dickdarm, und zum andern die aus dem Helle-Zellen-System des Darmes hervorgegangenen Karzinoide in Betracht. Der Dünndarm, der fast 75 % des gesamten Verdauungstraktes ausmacht, ist im Gegensatz zum Magen und Kolon, die zu 40 % die Geschwulstträger des Magen-Darmbereiches sind, sehr selten von tumorösem Wachstum befallen. Umsomehr fallen die sehr häufig beschriebenen Karzinoide auf, die meist im unteren Ileum oder der Appendix als unansehnliche, kleine Gewächse angetroffen werden. Sie erscheinen als solitäre, gelegentlich auch multiple Knotenbildungen. Bezüglich ihrer histogenetischen Entstehung werden sie von verschiedenen Autoren als Absprengungen von embryonalen Keimen angesehen, die sich nun ihrerseits durch Teilung fortentwickeln; andere wieder nehmen als Ursache chronische Reizzustände an, die in die Tiefe gerichtete Wucherungen des Schleimhautepithels nach sich ziehen. Ein Zusammenhang zwischen Schleimhautepithel und Geschwulstgewebe wird meist vermißt, die Trennung kann aber auch ausbleiben. Nach M a s s o n entwickeln sie sich aus bereits abgeschnürten Epithelwucherungen. Die andere Möglichkeit ist, daß sie sich erst als fertiges Gewächs vom Mutterboden lösen. Gut- oder Bösartigkeit einer Geschwulst kann aber nicht aus dem Wachstum, aus geschlossener Entwicklung oder Absplitterung einzelner Zellen und Zellhaufen, sondern nur aus erfolgter Metastasierung über Blut- und Lymphwege ersehen werden.

Gehäuft treten die Karzinoid-Bildungen in der Appendix auf. M a s s o n hat ihre Entstehung durch seine ursprünglichen und sorgfältigen Untersuchungen zu klären versucht. Er begegnete bei 400 operativ entfernten Appendizes 10mal einer eigenartigen Knospung und Abschnürung des Kryptenepithels in der entzündlich veränderten Appendix. Schon im beginnen-

den Stadium konnte Versilberbarkeit gezeigt werden, reichlicher und öfter aber trat sie erst nach vollendeter Abschnürung auf.

Geraten nun diese Wucherungen nach geraumer Zeit oder auch unmittelbar in geschwulstmäßiges Wachstum, so entstehen die diesen Zellen gleichenden Appendix-Karzinoide. F e y r t e r hat wiederholt versucht, diese Entstehung auch im Dick- und Dünndarm nachzuweisen, es ist aber lediglich H a m p e r l (1933/34) im Magen gelungen.

M a s s o n hat die Hypothese aufgestellt, daß es sich in den Appendix-Karzinoid-Fällen um eine neuromuskuläre Hyperplasie handle, da die Ganglienzellen im Plexus Meißner teilweise vermehrt aufgefunden werden. Desgleichen zeigten sich - wenn auch in geringeren Graden - Wucherungen der gröberen Faserzüge des Plexus Auerbach. Diese Erscheinungsformen bezeichnete er als Appendizitis neurogène, die demnach einem chronischen Reizzustand mit entzündlichem Einschlag gleichkommen. Dies beruht somit auf der Beobachtung, daß nach M a s s o n die Wucherung der Helle-Zellen des Wurmfortsatzes ausschließlich in das örtliche, meist vorher hyperplasierte nervöse Endnetz gerichtet ist, so daß einmal eine Hyperplasie des vegetativen neuralen Endnetzes und zum anderen die Wucherung des hormonal wirkenden Helle-Zellen-Systems als kennzeichnend angesehen werden muß. So erklärte denn M a s s o n auch die oftmals auftretenden vegetativen Dystonien dieser Patienten, die mit Herzklopfen, Hitzewallungen, Schlafstörungen, Aufgeregtsein einhergehen. Die Ursache für die Appendizitis neurogène oder das Appendix-Karzinoid liegt damit in einem gestörten Zusammenspiel. Zweifellos ändern sich oftmals als Folge einer Appendizitis die nervösen Strukturen des Wurmfortsatzes. Wucherungen der marklosen Fasern des periglandulären Plexus in der obliterierten Appendix gehen einher mit der Entwicklung von Narbenneuromen, die periodisch oder kontinuierlich krankhafte und schmerzhafte nervöse Erregungen auslösen können. Anfälle von Tachykardie oder Migräne sind als neurale Fern-

wirkungen zu betrachten, die dann nach vollständiger Entfernung der Appendix auch schlagartig aufhören (B ü c h n e r). Diesem Zustandsbild entsprechen die Erscheinungen der endokrin-nervösen Enteropathie, einer chronischen Enteritis, die als nicht echt entzündliche, bakteriell bedingte Darmwanderkrankung betrachtet und von B o h n beschrieben wird, da im Gegensatz zur entzündlichen Genese eine Temperaturerhöhung wie eine Linksverschiebung des weißen Blutbildes fehlen, andererseits Senkungsbeschleunigung und Leukozytose vorhanden sind. Klinisch zeigen sich als Leitsymptom nervös bedingte Motilitätsstörungen des Darmes, erhöhte Ansprechbarkeit auf Azetylcholin, Pilokarpin, Nikotin, verkürzte Röntgenpassage im Dünndarm, Gallenwegsstörungen mit nach Jahren bemerkbaren Gallensteinen sowie allgemeine Regulationsstörungen des vegetativen Nervensystems. Zeitweiliges Herzjagen wird zugleich mit Gallenwegsdyskinesien und Migräneanfällen genannt. Meist kommt noch eine besondere Empfindlichkeit auf Kältereiz und Sonnenbestrahlung dazu, wie überhaupt eine allgemeine Sensibilitätssteigerung damit einhergeht. Alle Untersuchungen ergaben aber keine eindeutigen pathologisch-anatomischen Befunde, jedoch konnten B o h n und F e y r t e r bei dieser Gelegenheit meist eine Appendizitis feststellen, die das Bild einer Appendizitis neurogène (M a s s o n) aufwies.

Unter dem zur Verfügung stehenden Material fanden wir in der Zeit zwischen 1.1.1950 und 30.9.1959 nach 1703 stattgefundenen Appendektomien 5 Appendix-Karzinoide (siehe Tabelle 5). Es handelte sich dabei um 5 Frauen, von denen zwei unter dem Bild einer akuten Appendizitis kamen, während zwei bereits seit längerer Zeit über Schmerzen im rechten Unterbauch klagten. Die fünfte Patientin litt an dauernd wiederkehrenden, krampfartigen Schmerzen im Unterbauch, wie sie überhaupt von einem schon länger bestehenden nervösen Magen sprach. Außerdem war sie ständig obstipiert. Bei diesen Fällen zeigten sich erbsengroße Knoten im Spitzenteil des Wurmfortsatzes mit gelb-weißer bis hellgrauer Farbe auf der Schnittfläche. Es handelte sich um gut abgegrenzte, alveolär gebaute Nester

von epithelialen Zellen, die von einem feinnetzigen Bindegewebe eingehüllt waren. Die Kerne waren ziemlich groß mit deutlicher Chromatinstruktur. Auffallend war der Reichtum an feingekörnten Lipoiden. Die Nester erstreckten sich über die Schleimhaut, Submukosa, Muskularis bis in die Serosa. Die Darmlichtung war meist eingeengt.

	Gesamtzahl	Männer	Frauen
Anzahl der Appendektomien	1703	695	1008
akute Appendizitis	916	438	478
chronische Appendizitis	765	212	553
entzündungsfreie Appendix	17	5	12
Appendix-Karzinoid	5	-	5

Tabelle 5 - Aufstellung der Appendektomien in der Zeit vom 1.1.1950 - 30.9.1959

In 0,29 % der Appendektomien konnte ein Appendix-Karzinoid diagnostiziert werden. O'Sullivan und Bowe geben Werte von 0,33 % an, wobei 61 % der Karzinoid-Patienten an chronischen Appendizitiden gelitten hatten, Pearson nennt 0,17 %. Der Anteil der Appendix-Karzinoide an der Gesamtzahl wird mit 70 % (Pearson) und 58 % (MacDonald) errechnet. In keinem Fall unseres Krankengutes fanden sich Metastasen, wie überhaupt aus der gesamten Literatur bis heute erst ein Fall eines Appendix-Karzinoids mit Metastasen bekannt ist (Wolfe)

Das übergeordnete Bild bei Karzinoiden ist das der Geschwulst-Krankheit. Gierlich fand in seinem Bericht über die Dünndarmkarzinoide in 41,9 % seiner Fälle eine ausgesprochene Tumordisposition. Selberg bestätigte dies an Hand seiner Fälle mit 43,0 % und Warren und Coyle mit 53 %. Dagegen gibt Ritchie Zahlenwerte von 1-8 % für gemeinsames Auftreten von Karzinoiden mit anderen Neoplasmen an.

Wir möchten hier von einem Fall mit gleichzeitig auftretendem Sarkom und gutartigem Dünndarmkarzinoid berichten:

Anamnese: 78-jährige Patientin (F.v.F.), die am 13.1.1959 uns überwiesen wurde. Seit etwa 40 Jahren heftige Gallenkoliken, die in den letzten 20 Jahren nachgelassen haben. Es konnten röntgenologisch Gallensteine nachgewiesen werden. Ikterus trat nicht auf. Seit 2 Monaten klagt sie ständig über Bauchschmerzen mit periodisch sich einstellenden Subileuserscheinungen. Seit 3 Wochen Durchfälle nach vorausgegangenen Koliken.

Befund: Linksverbreitertes Herz mit arrhythmischer Aktion. Töne unrein. Blutdruck RR 170/100. Puls 84. Abdomen aufgetrieben bei Rektusdiastase am Oberbauch. Leber einen Querfinger breit vergrößert. Links unterhalb des Nabels glaubt man eine Resistenz zu fühlen. Es können Plätschergeräusche und oftmals auch Spritzgeräusche wahrgenommen werden. Durchfälle nach Koliken mit sichtbaren Darmsteifungen, die manchmal durch die schlaffen Bauchdecken tastbar sind.

Blutbild: Ery 5,0, Hb 15,5, Leuko 6300 (Bas 50, Eos 100, Stab 500, Segm 2800, Lymph 2100, Mono 700), Blutzucker 180 mg%, Bilirubin im Serum 1,5 mg%, Weltmann 0,25%, Takata 100 mg.

Operationsbericht: Mediane Laparotomie im Unterbauch. Nach Eröffnung des Peritoneums liegen geblähte Dünndarmschlingen vor. Man findet etwa 30 cm oberhalb der Valvula ileozoekalis einen mirabellengroßen Tumor im Gekröse-Ansatz, der sich von hier aus in den Darm erstreckt. Die zuführende Schlinge ist U-förmig gekrümmt, doppelkalibrig mit hypertrophischer ödematöser livider Wand, die unlöslich an diesen Tumor fixiert ist. Dadurch sind Hindernis und Ileussymptome bedingt. Es wird daher die ganze Schlinge reseziert. Die Enden nach Pezzquetschung blind verschlossen und eingestülpt und eine isoperistaltische Seit-zu-Seit-Anastomose, die für drei Querfinger durch-

gängig ist, angelegt. Oberhalb des Zoekalpoles in Höhe des Beginns des Kolon aszendens, 3 Querfinger vom Innenrand desselben entfernt, läßt sich im Mesokolon ein zweiter Tumor von über 5-Markstückgröße mit einer zentralen Einziehung tasten. Möglicherweise handelt es sich dabei um auf allen Röntgenfilmen sichtbare verkalkte Mesenterial lymphknoten. Eine Exzision aus diesem Gebilde wird nicht gemacht. In der Abflußbahn des Tumors im Dünndarmgekröse finden sich markig geschwollene Lymphknoten, die aber auch entzündlicher Natur sein können.

Pathologisch-anatomischer Befund (Stadt Stuttgart, Katharinenhospital, Pathologisches Institut, Ärztl. Direktor: Prof. Dr. Maßhoff): Nr. 108/59 F.v.F.
Resezierte 20 cm lange Dünndarmschlinge, die nach Art einer Haarnadel gebogen ist und an der Innenseite der beiden Schenkel flächige und strängige Verwachsungen aufweist.
Dem Darm anhängend eine etwa 2,5 cm breite Schicht der Darmwurzel. Der orale Teil des Darmes ist deutlich weiter als der distale, zeigt eine gleichmäßige Verdickung der Wand und auf der Innenseite ein deutlich ausgeprägtes Schleimhautrelief. 5 cm vor der distalen Abtragung eine zirkuläre bis 1 cm breite rinnenförmige Einschnürung mit einer deutlichen Einengung der Lichtung. Distal davon eine muldenförmige daumenkuppengroße braungraue Tumorbildung (Abb. 3), proximal und mit der Ulceration und dem übrigen Tumor nicht in Verbindung stehend ein weiterer tellerförmiger pfennigstückgroßer Tumor im Schleimhautbereich. Auf Längsschnitten durch den Darm sind im Bereich der Ulceration und distal davon plattenförmige und knotige, hellgraue, weiche Tumormanifestationen in der Darmwand und im angrenzenden Fettgewebe nachweisbar.

Im erweiterten proximalen Darmabschnitt zwischen 2 Schleimhautfalten ein etwas prominierendes über glasstecknadelkopfgroßes, scharf begrenztes und auf dem Schnitt gelblich aussehendes Knötchen.

Im lamellierten Fettgewebe einige kleine bis höchstens reiskorngroße Lymphknoten.

Histologisch: In diesem Darm wird ein einwandfreies bösartiges Gewächs mesenchymalen Charakters festgestellt vom Typ eines großzelligen undifferenzierten Sarkoms.

Im Bereich der ringförmigen Ulceration ist die Darmwand durch eine Tumorinfiltration völlig zerstört, jenseits davon eine großflächige Tumorausbreitung teils in der Unterschleimhaut, teils in der Muskulatur und in den angrenzenden Schichten. Der sehr zellreiche Tumor besteht aus großen, runden oder rundlichen Zellen mit ebenfalls großen, polymorphen Kernen und mit wenig Cytoplasma.

Abb.3. - Resezierte 20 cm lange Dünndarmschlinge mit plurizentrischem, ulzeriertem, großzelligem Sarkom

Keine Ausbildung einer paraplastischen Substanz. Sehr viel pathologische Mitosen. Der kleinere, tellerförmige Tumor ist im Gebiet der Mucosa und Submucosa und in den inneren Schichten der Muskulatur entwickelt, hinsichtlich zellulärer Beschaffenheit zeigt er das gleiche schon beschriebene Bild.

Das kleine in der Schleimhaut gelegene Knötchen in dem dilatierten und hypertrophierten proximalen Darmabschnitt erweist sich überraschender Weise als ein typisches Carzinoid. Die beiden Tumoren haben genetisch nichts miteinander zu tun.

In den kleinen Lymphknoten der Darmwurzel keine Metastasen. Lymphknotenstruktur unverändert.

Diagnose: Plurizentrisches ulceriertes großzelliges Sarkom im Dünndarm; Kontinuitätswachstum in die Umgebung. Keine Lymphknotenmetastasen. Kleines gutartiges Carzinoid.

Der postoperative Verlauf erlaubte nach leichter Gewichtszunahme eine baldige Entlassung der Patientin, die auch nach einem Jahr (12.1.1960) noch beschwerdefrei war.

Das bösartige Karzinoid

1. Zur Anatomie und Histologie

Bedeutend seltener finden wir das maligne Karzinoid mit dem ihm eigenen Krankheitsbild vor, das als Karzinoid-Syndrom beschrieben ist und in den letzten Jahren erhöhte klinische Bedeutung erreicht hat. Für die Bösartigkeit der Karzinoide ist, wie bereits erwähnt, einzig die Metastasierung über Blut- und Lymphwege ausschlaggebend, wobei allerdings die Latenz, bis die Metastasen auftreten und wirksam werden, erhöht ist. F e y r t e r meint, daß Karzinoide als gutartig anzusehen sind. da nur ein ganz geringer Prozentsatz metastasiert und daher nicht für alle die Bezeichnung der Bösartigkeit im Sinne eines Karzinoms gebraucht werden könnte. Er errechnet, daß 1 % der Karzinoid-Fälle maligne entarten. Im übrigen sei diese Malignität nur biologisch, eben durch das Schicksal der Träger, erkennbar, da die Entartung doch relativ selten ist. Die geforderten Kriterien für die Bösartigkeit einer Geschwulst werden bei den Karzinoiden nur teilweise erfüllt. Es kann wohl von einem Einwachsen in die Nachbargewebe, aber nicht von ungehemmter Zerstörungs- und Wucherungsfähigkeit gesprochen werden. Die Malignität liegt nicht im Geschwulstgewebe als solchem, sondern vielmehr in seiner funktionellen Leistung als endokrinem Organ. Gerade auf Grund dieser Funktion ist es schwer jener Forderung der Malignität nach autonomem Wachstum zuzustimmen, da irgendwelche nervös bedingte Einflüsse anzunehmen sind. Metastasierung und Rezidivbildung sind als Eigenschaften für Bösartigkeit auch hier voll gültig.

Im histologischen Bild weichen diese gut- und bösartigen Geschwulste durch ausdrückliches, betontes Fehlen von Mitosen voneinander ab. Amitosen treten in beiden Fällen auf, nur sind sie im malignen Knoten etwas häufiger. Im Fett- und Lipoidgehalt einerseits, in Chromierbarkeit und Versilberbarkeit andererseits unterscheiden sie sich nicht. Einzig in der Gestalt und Größe der Zellen lassen sich recht be-

trächtliche Wechsel feststellen, wie auch hinsichtlich Gestaltgröße und Chromatingehalt der Kerne. Diese Vielgestaltigkeit kann allerdings auf die Tochterzellen beschränkt sein. Mögen sich im mikroskopischen Bild auch oftmals gewisse Besonderheiten zeigen, so gibt es doch histologisch grundsätzlich bei Karzinoiden k e i n e eindeutigen Kriterien der Malignität (B ü n g e l e r). Die Histogenese ist bereits auf Grund der Untersuchungen von M a s s o n und F e y r t e r besprochen und desgleichen die funktionelle Leistung des Helle-Zellen-Systems, die ihrerseits auch die Tumorzellen und damit auch die Tochterzellen vollbringen. Sie wirken so als "diffuse, endokrine, epitheliale Organe" (F e y r t e r) und entsprechend als Serotoninbildner.

2. Klinische Symptome

Die beim bösartigen Dünndarm-Karzinoid auftretenden, im Karzinoid-Syndrom zusammengefaßten Symptome, die sich von solchen anderer Darmgeschwülste unterscheiden, sind in erster Linie durcn die Endokrinie dieser Zellen als Serotoninproduzenten bestimmt.

Im Folgenden soll die klinische Symptomatologie dieser Geschwulste an Hand der 19 seit 1940 im deutschsprachigen Schrifttum veröffentlichten Fälle von malignem Dünndarm-Karzinoid betrachtet werden.

Neben den mehr direkten, lokalen Beschwerden von Seiten des Magen-Darmtraktes sind zunächst die meist auftretenden Wallungen, Hitzeerscheinungen oder Flush-Symptome sehr auffallend.

Von den 19 Fällen boten 7 typische, anfallsweise verstärkte Flushes. Im Fall von H e i l m e y e r waren diese periodisch durch die Nahrungsaufnahme bedingt. Diese Erscheinungen wurden erstmals von C a s s i d y 1930 in einem nicht ganz geklärten Fall von Dünndarm-Karzinoid beobachtet und beschrieben. Er berichtete damals von einem 31-jährigen Mann, dessen Anfälle nach Erregungen oder Mahlzeiten auftraten und für 3 Minuten andauerten. Nach 20 Minuten war er wieder erblaßt. Ursächlich für diese darf zweifellos eine erhöhte Serotoninsekretion angesehen werden, wobei als Auslösungsmechanismus Erregungen, körperliche Anstrengungen und mechanische Einwirkungen durch die Nahrung vornehmlich nach Mahlzeiten feststehen. So konnten bei einem Patienten mit metastasiertem Ileum-Karzinoid während der Operation in Narkose durch Palpation sowohl des Primärtumors als auch der Metastasen Bronchospasmen und Flushes ausgelöst werden, die danach sofort wieder verschwanden (H o f f s t e t t e r , M a h a i m , S a e g e s s e r).

Die typischen Flushes beginnen mit einem Erröten der Ge-

sichtshaut und zunehmendem Hitzegefühl. Das Schlag- und Minutenvolumen des Herzens nimmt ab, die Herztöne und -geräusche werden leiser. Manchmal zeigen sich auch an den Extremitäten genau umschriebene, rote Felder, die sich außerdem durch ihre erhöhte Temperatur von der Umgebung abgrenzen lassen. Die Haut bleibt in der Folgezeit tief rot und warm. In der Literatur werden dabei Temperaturunterschiede von 0,5 - 2° C angegeben. Meist hält ein betont zyanotisches Bild an. Die Entstehung der Flushes läßt sich auf Kontraktionen der abführenden Gefäße und auf krampfartige Spasmen der Arteriolen durch Serotonin zurückführen. Die Anfälle dauern meist 2 - 3 Minuten und werden zeitweilig von allgemeinem Unwohlsein und dyspnoischen Beschwerden (in 3 Fällen), von Gänsehaut und Haarerektionen begleitet. Während der Blutdruck konstant bleibt, tritt eine deutliche Pulserhöhung ein.

Zur Zeit von derartigen Flushes konnte S j o e r d s m a in einem Fall erhöhte 5-Hydroxyindolessigsäure-Ausscheidungen feststellen. Sie stiegen während der sich über 7 und 10 Tage erstreckenden Anfälle von 200 mg/Tag bis 400 mg/Tag auf 600 mg/Tag bis 900 mg/Tag und sanken in der Zwischenzeit auf 93 mg/Tag zurück. Durch Serotonininjektion in die Arteria brachialis konnte R o d d i e einem tiefroten Flush im injizierten Arm auslösen, der sich dann allmählich zyanotisch verfärbte. Als Begleitumstände bei intravenösen Injektionen stellten sich ein Anschwellen der Hand und des Unterarmes sowie Schwindelgefühle ein. H o r s l e y und P r e c behaupten ihrerseits, die Flush-Erscheinungen seien nicht nur karzinoidbedingt. Sie sehen vielmehr in ihnen grundsätzlich durch Karzinome des Gastro-Intestinal-Traktes hervorgerufene Zustände, zumal sie derartige bei einem Pankreas-Karzinom beobachteten.

Es ist fraglich, ob die hochgradige Zyanose, in den Fällen von I s l e r und H e d i n g e r beschrieben, gleiche Ursache hat. Dabei wäre die eine Erklärungsmöglichkeit eine verlangsamte Blutpassage in den Kapillaren durch die kontrahierte, glatte Gefäßmuskulatur, wobei der Sauerstoffgehalt

vermehrt reduziert würde. Andererseits könnte dieses Bild durch erweiterte Kapillaren der venösen Seite hervorgerufen sein. Diesen direkten Zusammenhang zwischen Zyanose und Serotonin läßt der positive Venenpuls, wie er dabei beschrieben wurde, hinfällig erscheinen.

Der auffallende, sechsfache Befund von Teleangiektasien läßt sich mit einer anderen Beobachtung von P e r n o w und W a l d e n s t r ö m in Zusammenhang bringen, die Histaminbestimmungen in 6 Fällen von malignem Karzinoid durchführten und gegenüber der Norm (6 µg/Tag bis 19 µg/Tag) Werte zwischen 15 µg/Tag und 2600 µg/Tag fanden. Über den Mechanismus der Beziehungen zwischen Histamin und Serotonin ist noch nichts bekannt. Möglicherweise bilden die Tumorzellen beide Substanzen. Es muß aber berücksichtigt werden, daß die erhöhte Serotoninproduktion in den Karzinoid-Zellen eine solche des Histamins als Gegenregulation nach sich ziehen könnte (F e l d b e r g und S m i t h).

Die mit dem Syndrom genannten Herzveränderungen führen zu meist langsam zunehmender, kaum beeinflußbarer, kardialer Dekompensation, wobei ödematöse Schwellungen zunächst um die Fußknöchel auftreten. In 8 der 19 Fällen konnten derartige Veränderungen festgestellt werden, die sicherlich einmal kardial bedingt sind, zum andern aber auch durch vermehrt freigewordenes Histamin im Sinne der Vasodilatation und einem Durchlässigwerden der Gefäßwände für Blutflüssigkeit hervorgerufen werden können. Die venöse Druckerhöhung und Stauung ist zwar bei der Ödembildung entscheidend, sie darf aber wohl nicht als alleinige Ursache angesehen werden. Es sei auch auf die in einem Fall beschriebene, verminderte Harnausscheidung verwiesen, die sich durch Serotoninwirkung auf die Vasa afferentia, wie oben geschildert, erklären läßt. Diese werden kontrahiert, so daß durch den erhöhten Druck in den Glomeruli vermehrte Wassermengen ausgeschieden werden, die ihrerseits erhöhte osmotische Drucke in den peritubulären Gefäßen nach sich ziehen und so zu vergrößerten Wasser- und Natrium-Retentionen führen. Es kommt also nicht nur zu einer Vermehrung

der Blutmenge, sondern gleichzeitig auch zu einer Zunahme der interstitiellen Flüssigkeit.

Neben den abdominalen Beschwerden und den Hitzewallungen stehen die Herz- und Kreislaufveränderungen im Mittelpunkt. Nur in 4 Fällen waren die Herzbefunde nichtssagend, in 2 Fällen wurde eine abgelaufene Endokarditis der Trikuspidalis und der Mitralis beschrieben: in dem einen Fall mit anschließender Trikuspidal-Insuffizienz, im anderen mit leichter Mitralstenose, allgemeiner Hypertrophie und Dilatation sowie hochgradiger Koronarsklerose. Bei einem Patienten darf auf Grund des systolischen Geräusches mit Punktum maximum am rechten Sternalrand und des Elektrokardiogrammes eine vermehrte Rechtsbelastung des Herzens angenommen werden. In 7 Fällen ergab sich eine Endokarditis fibrosa retrahens (Endokarditis fibrosa chronica) der Trikuspidalis und Pulmonalis. Dabei zeigte sich einmal das Bild einer abgelaufenen Endokarditis verrukosa mit nachweisbaren knotenähnlichen Ablagerungen auf der Trikuspidalis, Pulmonalis und auch Mitralis. In allen 7 Fällen war die rechte Herzhälfte deutlich erweitert, die Sehnenfäden der Trikuspidalis dreimal zu plumpen, kurzen Strängen umgewandelt und teilweise miteinander verwachsen. Die Trikuspidalklappen sind verdickt, geschrumpft und verwachsen, in einem Fall war die Klappe mit kleinen Wärzchen besetzt. Das gleiche zeigte sich auch bei der Pulmonalis. Das Pulmonalostium war stets hochgradig stenosiert. Daneben bot sich ein Fall mit schwartiger Verbreiterung des Endokards im rechten Vorhof. In einem Fall erstreckte sich die Schicht, die die Klappen mit verdicktem, vaskularisiertem Bindegewebe polster- und knorpelartig überzog, auf die Arteria pulmonalis und war leicht von der Unterfläche abhebbar. Sie fand sich auch im rechten Vorhof und über der Trikuspidalis und ihren Sehnenfäden, wobei sich allerdings keine frischen Fibrinauflagerungen feststellen ließen.
Als Erklärung für das auffällige, vornehmlich rechtseitige Vorkommen dieser Herzveränderungen nennt H e i l m e y e r das aus Darm und Leber kommende Blut, das hier noch in erhöhtem Maße serotoninhaltig ist. Dafür sprechen einmal auch die von Z o l l i n g e r berichteten schwieligen Veränderungen der Lebervenen. Diese Befunde wurden einmal stets bei

Patienten mit Leber-Metastasen erbracht, zum andern waren die bindegewebigen Ablagerungen in der Strömungsrichtung des Blutes polsterförmig gelegen (H e d i n g e r). Daß dieses Bild meist nur auf die rechte Hälfte beschränkt ist, läßt an eine Inaktivierung durch irgendwelche fermentative oder sonstige Einwirkungen in den Lungen denken. Dazu machte M c K u s i c k eine sehr eindrucksvolle Beobachtung bei einer Patientin mit Ileum-Karzinoid, das ins Mesenterium, Ovar und in die Leber metastasierte. Er konnte hier, bedingt durch ein offenes Foramen ovale, außer den Fibrosierungserscheinungen am rechten Herzen solche der Mitralis, der Chordae tendineae sowie der Aortenklappe feststellen. Dieser Auffassung stehen die Untersuchungen von S j o e r d s m a entgegen, der den Serotoningehalt in verschiedenen Gefäßabschnitten bestimmte mit dem Ergebnis, daß sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen Plasma und Blut der peripheren Venen, Arteria pulmonalis und Arteria femoralis fanden (Tab. 6). Damit ist aber nicht die oben angedeutete arteriovenöse Differenz an Serotonin ausgeschlossen. Dazu bedarf es genauerer Methoden als der hier angewandten Herzkatheterisierung. Die Entstehung der Herzveränderungen wird als ursächlich durch einen Fibrosierungsfaktor beschrieben, von dem nicht bekannt ist, ob er mit dem Serotonin identisch ist. Seine Fernwirkung mit den nachfolgenden Herzmanifestationen ist mit einer eben durch die Metastasierung bedingten, übermäßigen Serotoninproduktion erklärbar. Diese Möglichkeit wird umso zwingender, als einmal das Stroma um die Primärgeschwulst selbst sehr faserreich und das benachbarte Gekröse narbig geschrumpft und schwielig verdickt erscheint. In einem Fall (H e d i n g e r und G l o o r) wurde eine auffällige Verschwielung der Beckenorgane festgestellt. Allerdings muß dabei das Alter des Patienten mit 76 Jahren berücksichtigt werden. Bei dem 39-jährigen Patienten von F e y r t e r war die Harnblase schwielig verdickt. In 10 Berichten wird diesbezüglich kein Befund, dreimal eine Arteriosklerose beschrieben.

Der von H e d i n g e r vermutete Fibrosierungsfaktor hat sich inzwischen durch die Untersuchung von Sektionsmaterial

und durch Experimente weithin bestätigt (E d e r). Es konnten dabei Bindegewebswucherungen an den arteriellen und venösen Gefäßen festgestellt werden, die den Endokard-Veränderungen aber nicht gleichzusetzen sind, da im morphologischen Bild der Endokard-Polster die bei der perivaskulären Fibrose vermehrten elastischen Fasern fehlen. Neben den Bindegewebsvermehrungen an den Gefäßen werden derartige Gewebszunahmen im lockeren Bindegewebe und in der Umgebung der Karzinoide beobachtet. Diese Entstehung ist auf chronische, perivasale Ödeme mit nachfolgender Ödemsklerose zurückzuführen, wobei sich zunächst aus Ödemmänteln vermehrt eiweißhaltige Ödeme bilden, die schließlich zu Fasermänteln werden. Ödem-Entstehung, Bindegewebsvermehrung und die besondere Lokalisation sind durch Serotonin und die gleichzeitige Freisetzung von Histamin und Heparin bedingt (E d e r).

Pathogenetisch spielen bei der Fibrosierung vermutlich neben den bisher erwähnten Zusammenhängen das Trauma und die Anoxie eine wesentliche Rolle, entwickelt sich doch dort eine Fibrose, wo eine Änderung der Blutzirkulation, der intrakardialen Drucksteigerung, Anschleudern oder Wirbelströme eine dauernde Veränderung herbeigeführt haben. Auf der andern Seite führen Klappenstenosen durch verminderte Durchblutung der Koronargefäße zur Hypoxie.

Auf das relativ hohe Alter zwischen 56 - 79 Jahren muß bei der Deutung des Blutdruckes verwiesen werden, zumal dann eine Herzhypertrophie mit erhöhtem Blutdruck kein so seltenes Bild darstellt. In 19 Fällen boten zwei einen mäßigen, drei einen angedeuteten Hochdruck. Die blutchemischen Werte erbrachten keine Besonderheit. Eine verkürzte Blutungs- oder Gerinnungszeit konnte ebenfalls nicht beobachtet werden.

Im Vordergrund aller Symptome aber stehen die direkten Einwirkungen durch den Tumor auf den Magendarmtrakt.
Es treten krampf- und anfallsartige Schmerzen vorzüglich im rechten Oberbauch - einmal periodisch nach den Mahlzeiten - auf. Der Patient von H e i l m e y e r zeigte im Anschluß an derartige Schmerzen stets dünnflüssige, helle Stühle ohne

Schleim und Blut. Die Beschwerden werden in 17 von 19 Fällen beschrieben. Spasmen und Atonien wechselten in 2 Fällen, insgesamt wurden 14mal Durchfälle mit einer Ausnahme immer ohne Blut und nur einmal mit Schleim genannt, wobei diese eine Häufigkeit bis zu 20 Entleerungen am Tag erreichen konnten. Bei einem Patienten enthielten die Stühle einzelne Muskelfaserreste. Die Durchfälle können bereits Jahre vor dem anderen Anfallsymptom, dem Flush, auftreten; sie nehmen meist mit der Krankheitsdauer an Häufigkeit und Intensität zu. So dauern sie bei einer Patientin bereits 20 Jahre an, während die Flush-Erscheinungen erst wenige Jahre bestehen. Als eindeutige Tumorfolge ist die Darmstenose im Fall von R e i f f e r s c h e i d t zu betrachten. Der Patient kam mit Zeichen eines akuten Abdomens zur Operation, wobei alles auf einen akuten Ileus deutete. Es ergab sich ein erbsengroßer Tumorknoten in der Darmwand, der die Lichtung völlig verlegt hatte. Außerdem fanden sich daneben hühnereigroße, regionäre Lymphknotenmetastasen. In einem zweiten Fall werden ebenfalls Ileuserscheinungen berichtet (R a t z e n h o f e r).

Tab. 6. - Der Serotoningehalt des Gesamtblutes und Plasmas in verschiedenen Gefäßen (S j o e r d s m a).

Fall	Diagnose	Serotonin-gehalt im	Periphere Venen	Arteria pulmonalis	Arteria femoralis
IV	Karzinoid	Blut	1,7 µg/ml	1,7 µg/ml	2,3 µg/ml
		Plasma	1,8 µg/ml	1,6 µg/ml	2,3 µg/ml
VIII	Ileum-Karzinoid, Lebermetastasen, Karzinoid-Syndrom	Blut	2,0 µg/ml	2,2 µg/ml	2,4 µg/ml
		Plasma	2,3 µg/ml	2,3 µg/ml	2,7 µg/ml
X	Karzinoid-Syndrom, Lebermetastasen bei unbekanntem Primärtumor	Blut	3,0 µg/ml	3,0 µg/ml	3,2 µg/ml

Allgemein steigerten sich diffuse Leibschmerzen zu Koliken, die mit deutlich hörbaren, gurrenden Geräuschen einhergingen. Darmsteifungen als Folge hyperperistaltischer Motilität traten neben Plätschergeräuschen als wichtigstes klinisches Symptom auf, die eben in den suprastenotischen, dilatierten, mit Flüssigkeit und Gas gefüllten Schlingen entstehen. Drei von diesen Patienten litten außerdem unter starkem Brechreiz. Diese Erscheinungen dürften letztlich wohl auch die Ursache für die meist zunehmende, hochgradige Kachexie sein.
Fünf Patienten litten unter Beschwerden von Seiten der Gallenblase, wobei es sich in zwei Fällen um eine chronische Cholezystitis handelte, deren Dauer bis zu 12 Jahren angegeben wird. Außerdem wird viermal eine Cholelithiasis genannt; der bei zwei Patienten auftretende Ikterus muß als mechanischer gedeutet werden, wobei im Fall H e i l m e y e r ein

Verschluß durch Steine auf Grund des Operationsbefundes angeschlossen werden kann. Den Befunden zufolge darf man auch Rückwirkungen durch die Darmstenosierung annehmen. Es sei weiterhin darauf verwiesen, daß durch den Gehalt an Muskelfasern die Gallengänge im Gegensatz zu den Ausführungsgängen anderer Drüsen eine eigene Peristaltik besitzen, was auf die Möglichkeit ähnlicher Reaktionen auf Serotonin entsprechend der glatten Darmmuskulatur hinzeigt. Diese Abflußstauungen begünstigen die Steinbildungen.

In diesem Zusammenhang sei die Arbeit von P e a r s e und P e p l e r erwähnt, in der sie eine starke Esterase bei drei Karzinoid-Patienten angeben, die als Exo- oder Karboxypepdidase wirkt.

Neben den Anzeichen des Karzinoid-Syndroms konnten G e f f r e y und J o u a n n e a u elektroenzephalographische Erscheinungen feststellen.

Manche Autoren beschreiben sehr eingehend eine psychopathische Seite des Krankheitsbildes, wobei sie die Patienten als verwirrt, inaktiv, gleichgültig schildern und von neurotischer Ängstlichkeit, hysteriformem Betragen und halluzinatorischen Episoden sprechen. Diese Erscheinungen aber sind wohl eher als Begleitsymptome aufzufassen, wie sie bei jeder schweren, lebensbedrohlichen körperlichen Erkrankung auftreten.

3. Gegenüberstellungen aus der gesamten Literatur

Es werden die verschiedenen pathologisch- anatomischen, klinischen und physiolgosch-chemischen Veränderungen zusammengestellt. wie sie in der gesamten bisher veröffentlichten Literatur des In- und Auslandes von bösartigen Dünndarm-Karzinoiden berichtet werden.

Die Fälle von malignen Dünndarmkarzinoiden bis zum Jahre 1939 wurden in einer Arbeit von S e l b e r g erfaßt. Es sind 82 Fälle, deren Alter zwischen 26 und 86 Jahren liegt. Das Durchschnittsalter beträgt 59,2 Jahre (57,8 bei den Männern und 60,6 Jahre bei den Frauen). Dabei ergab sich in 16 Fällen ein Lebensalter unter dem Fünfzigsten, was 19,4 % (10 Männer, 6 Frauen) entspricht, während bei den übrigen 58 % Männer waren. Der Sitz des Tumors lag je dreimal im Duodenum und Jejunum, 67mal (bei 9 ungenau, nur mit Dünndarm angegebenen Lokalisationen) im Ileum, was einem Ileum-Karzinoid in 81,7 % der Fälle gleichkommt. Mit Ausnahme von 5 Fällen waren stets die regionären Lymphknoten von Metastasen befallen. In diesen 5 Fällen lag nur eine Metastasierung in die Leber vor, die insgesamt in 30,5 % Tochtergeschwulste aufwies. Die Milz zeigte zweimal, Knochen, Pankreas und mediastinale Lymphknoten zeigten je einmal Metastasen (Tab. 7).

Als zweite Gruppe, die zur Betrachtung herangezogen werden soll, kommen die seit 1940 im ausländischen, nicht deutschsprachigen Schrifttum veröffentlichten Fälle von malignen Dünndarmkarzinoiden in Frage, von denen 113 Beschreibungen angeführt werden können. Altersmäßig erstrecken sich die Fälle von 19 bis 88 Jahren. Aus 88 Angaben errechnet sich ein Durchschnittsalter von 54,2 (Männer 52,4 und Frauen 56,8). Bei insgesamt 43 Männern und 43 Frauen kann von keinem diesbezüglichen, geschlechtsbedingten Unterschied gesprochen werden. Unter dem 50. Lebensjahr liegen 38,4 % (18 Männer und 15 Frauen).

Sitz des Primärtumors:	ungenaue Angabe	33	
	Duodenum	2	
	Jejunum	6	
	Ileum	72	(63,7 %)

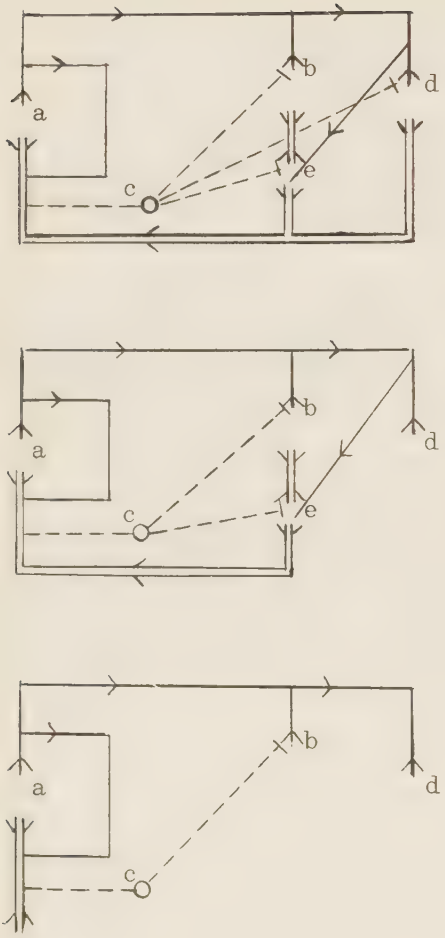
In 24 Fällen fanden sich Metastasen nur in der Leber. Die Lokalisation der Metastasen und ihre Häufigkeit ergibt sich aus der angeführten Zusammenstellung (Tab. 7).

Tab. 7. - Lokalisation der Metastasen in 82 von S e l b e r g veröffentlichten Fällen bis 1939 (I), im ausländischen, nicht deutschsprachigen Schrifttum seit 1940 (II) und in deutschsprachigen Veröffentlichungen seit 1940 (III).

Sitz der Metastasen	I (82 Fälle)	II (113 Fälle)	III (19 Fälle)
Regionäre Lymphknoten	77	67	14
Leber	26	70	15
Ovar	-	8	3
Niere	-	2	1
Nebenniere	-	3	1
Milz	2	2	-
Pankreas	-	4	-
Sigma	-	-	1
Appendix	-	1	2
Beckenserosa	-	1	2
Lunge	1	5	-
Pleura	-	2	-
Herz	-	3	1
Mediastinale Lymphkn.	1	5	-
Schilddrüse	-	1	-
Gehirn	-	-	1
Knochen	1	3	-
Rippe	-	2	1

Das Alter der von uns zugrundegelegten seit 1940 im deutschsprachigen Schrifttum veröffentlichten 19 Fälle ergibt einen Durchschnittswert von 61,8 Jahren. Die Werte liegen zwischen 33 und 79, bei 12 Männern 60,3 und 5 Frauen 66,3 Jahren im Durchschnitt. Unter dem 50. Lebensjahr liegen nur 2 Fälle (10,6 %). Der Primärtumor sitzt in 12 Fällen im Ileum, dreimal im Jejunum bei 4 ungenauen Angaben. Die Metastasierung ist aus der Zusammenstellung zu ersehen (Tab. 7).

Auf Grund der Lokalisation der Metastasen läßt sich schwer eine typische und bevorzugte Metastasierung feststellen. Es müssen beide Möglichkeiten, die lymphogene und die hämatogene Ausbreitung in Betracht gezogen werden, da die regionären Lymphknoten über beide Wege befallen werden können (siehe Abb. 4). Für eine venöse Aussaat spricht der bevorzugte Befall der Leber. Alle übrigen Metastasen müssen über den kleinen und den großen Kreislauf zu Milz, Pankreas und den anderen Orten gelangt sein. Die zirkulierenden Gewebsemboli stoßen damit bei der venösen Streuung auf das Kapillarnetz der Leber und zum anderen auf ein sekundäres Filter der Lungen. Daneben können sich Metastasen unter Umgehung der Leber über die Zisterna Chyli ausbreiten.



a) Lunge;
b) Organe, deren Blut in die Pfortader fließt;
c) alle regionären Lymphknoten;
d) Organe, deren Blut in eine Hohlvene fließt;
e) Leber

Abb. 4 - Schematische Darstellung der Metastasierungsmöglichkeiten
(W a l t h e r)

Faßt man die Ergebnisse über Alter und Geschlecht der Patienten, Sitz des Primärtumors und Lokalisation der Metastasen zusammen, so ergibt sich einmal aus dem ausländischen Schrifttum ein um 11 % niedrigeres Durchschnittsalter als aus den Berichten von S e l b e r g und den 19 Fällen aus der deutschsprachigen Literatur seit 1940. Durchweg liegt das Alter der Frauen um 10,5 % über dem der Männer. Hinsichtlich des Primärsitzes und der metastatischen Ausbreitung des Tumors konnten keine Unterschiede festgestellt werden.

Demgegenüber behauptet V e r s é, daß 81,5 % der Dünndarmkarzinoide bei Männern und umgekehrt 81,5 % der Appendixkarzinoide bei Frauen vorkommen sollten.

Ob auf der anderen Seite das Alter für das Auftreten des Karzinoids verantwortlich gemacht werden kann, muß als Frage offen bleiben im Gegensatz zu den Ausführungen, die eine echte Altersdisposition für Karzinome nur als vorgetäuscht annehmen und daher ablehnen (S c h i n z , R e i c h).

Um eine Relation zu den anderen bösartigen Tumoren des Magen-Darmtraktes zu bekommen, sei hier noch eine Zusammenstellung von 1042 Sektionen aus den Jahren 1934 - 1939 gebracht (S e l b e r g).

	Karzinom	Sarkom	malignes Karzinoid
Magen	621	7	-
Duodenum	16	2	-
Jejunum	3	3	1
Ileum	3	2	6
Kolon	375	2	1

Es entfallen Demnach 7,1 % der malignen Darmgeschwulste auf den Dünndarmbereich; W a l t h e r nennt 6,1 % und R e i c h e l und S t a e m m l e r nennen 6,5 %. Davon sind 19,9 % Karzinoide, G r i m e s führt 20 %, dagegen W a l t h e r 55 % an. Bezogen auf die Tumoren des Magen-Darmtraktes liegen die Werte für die Karzinoide zwischen

0,76 % (S e l b e r g), 1,0 % (K o l i z s i) und 1,5 % (D' A l b o r a und I n g e g n o).

In der folgenden Aufstellung (Tab. 8) soll die klinische Symptomatik der 19 Fälle aus der deutschsprachigen Literatur seit 1940 den Angaben aus den fremdsprachlichen Berichten seit 1940 zahlenmäßig gegenübergestellt werden.

Vergleicht man diese Werte mit den Ergebnissen, die H a i d e r für das benigne Bild zusammengestellt hat, so zeigen sich wesentliche Unterschiede in den Werten, die von H a i d e r durchweg um ein Drittel höher angegeben werden.

Tab. 8 - Klinische Symptome aus der ausländischen Literatur seit 1940 (I) und aus dem deutschen Schrifttum seit 1940 (II)

Symptome	I (108 Fälle)	II (19 Fälle)
Flusherscheinungen	50 (44,2 %)	7 (36,7 %)
Zeitangaben	4 Mon.-36 Jahre	
Durchschnittsdauer	9,8 Jahre	
Zyanose	20 (17,7 %)	8 (42,1 %)
gemeinsam m.Flushes	15	2
Hb-Werte	67,5 % - 85 %	
Teleangiektasien	10 (8,8 %)	6 (31,5 %)
Herzerscheinungen	36 (31,8 %)	15 (78,4 %)
Pulmonalstenose	26) 14	9) 6
Trikuspidalinsuffiz.	15)	11)
Trikuspidalstenose	2	
Rechts-Hypertrophie	8	9
Mitralveränderungen	4	2
Herzblock	1	
Links-Hypertrophie		4
Venenstauung	2	4

Fortsetzung nächste Seite

Tab. 8. - F o r t s e t z u n g

Symptome	I (108 Fälle)	II (19 Fälle)
Erhöhter Blutdruck	3 (2,6 %)	5 (25,7 %)
Tachykardie	3 (2,6 %)	2 (10,5 %)
Bronchospasmen	8 (7,7 %)	2 (10,5 %)
Dyspnoe	11 (9,2 %)	5 (25,7 %)
Ödeme	17 (15,3 %)	8 (42,1 %)
Abdominale Beschwerden	63 (55,7 %)	15 (78,4 %)
Zeitangaben	1 Monat–36 Jahre	
Durchschnittsdauer	5,6 Jahre	
Ileus-Erscheinungen		2
Durchfälle/Obstipation	51 (45,1 %)	13 (67,8 %)
Erbrechen	13	3
Gallenbeschwerden	8 (7,7 %)	5 (25,7 %)
Cholezystitis		2
Cholelithiasis	3	4
Cholezystektomie	3	
Bindegewebswucherung	4 (3,5 %)	5 (25,7 %)
Gewichtsabnahme	12 (16,1 %)	9 (47,3 %)

Als Therapie der Wahl erweist sich die operative Entfernung des Primärtumors und die Ausräumung der Metastasen. Die meisten Todesfälle traten unter dem allgemeinen Zeichen der Kachexie ein. In 9 der 18 Fälle aus den deutschsprachigen Veröffentlichungen seit 1940 ist die Todesursache eine allgemeine Herzschwäche, je einmal Peritonitis und Pneumonie. In 2 Fällen ist der postoperative Verlauf gut, ein dritter Patient starb trotz stehengebliebener Metastasen nach 10 Jahren an anderer Ursache.

Im ausländischen Schrifttum seit 1940 wird bei 113 Gesamtfällen 40mal der Exitus berichtet, der meist wenige Wochen nach

der Operation oder im Verlauf von 1 - 2 Jahren danach eintrat in 2 Fällen erst nach 5 Jahren. Ein allgemein gutartiger Verlauf nach der operativen Entfernung des Tumors wird in 12 Fällen verzeichnet, zweimal nach erneuter Operation. Bei einem Patienten hatten sich nach 9 Jahren noch keine neuen Beschwerden eingestellt. Demgegenüber bleiben bei sechs Patienten sämtliche klinischen Symptome bestehen, wobei diese bei einem noch nach 16 Jahren beobachtet werden konnten. In vier Fällen trat eine Verschlechterung des Krankheitsbildes auf. Ein Weiterbestehen der Flushes wird bei acht Patienten berichtet, die sich einmal noch nach 9 Jahren zeigen.

In 113 Fällen treten neben den malignen Dünndarm-Karzinoiden fünfmal noch andere Tumoren auf, von denen drei ebenfalls bösartigen Charakter haben.

Bei 40 Berichten fehlen Angaben über den postoperativen Verlauf. T e r p l a n konnte nach 5 1/2 Jahren in einem Fall mit Metastasen in den regionären Lymphknoten und der Leber noch keine Vergrößerung feststellen; M a l l o r y berichtet von einem guten 20-jährigen postoperativen Verlauf, wobei der Tod nach Lobärpneumonie eintrat. Sektionen bei Patienten, die an anderer Ursache starben, ergaben, daß seit der Operation sich weder der Tumor noch die Metastasen vergrößert hatten (C o p e und N e w c o m b).

Nachdem bei malignem Dünndarm-Karzinoid die postoperative Therapie mit UML 491 als Antiserotonin wirkungslos blieb, steht heute die Behandlung mit Chloropromazin im Vordergrund. S a n o konnte bereits 1957 den Einfluß von Chloropromazin auf den Serotoninstoffwechsel zunächst an Tieren und später auch an Patienten untersuchen, wobei er eine Verminderung der 5-Hydroxyindolessigsäure beobachten konnte. Diese Feststellung hat heute Eingang gefunden in die Therapie, wobei alle 6 Stunden 25 mg Chloropromazin für vier Tage verabreicht werden. Dabei gehen sowohl die Bauchbeschwerden als auch die erhöhten 5-Hydroxyindolessigsäure-Ausscheidungen zurück; bei Absetzen der Gaben ist die Ausscheidung wieder erhöht bei gleichzeitig erneuten Durchfällen.

In 6 von den 19 Fällen aus den deutschsprachigen Veröffentlichungen seit 1940 wurden 5-Hydroxytryptamin- beziehungsweise 5-Hydroxyindolessigsäure-Untersuchungen vorgenommen, die fünfmal abnorm hohe Werte ergaben. Bei den 113 Berichten aus dem fremdsprachigen Schrifttum seit 1940 fanden wir 34 Angaben, wobei die 5-Hydroxytryptamin-Werte zwischen 0 und 5,6 µg/ml einen Durchschnittswert von 1,923 µg/ml ergaben. Die 5-Hydroxyindolessigsäure-Untersuchungen lagen im Durchschnitt bei 187,2 mg/Tag mit Extremen bei 665 und 19 mg/Tag.

4. Eigener Fallbericht

Der Anlaß zu unserer Arbeit war ein Patient mit malignem Dünndarm-Karzinoid, der am 28. März 1959 zu uns in stationäre Behandlung überwiesen wurde.

Familienanamnese: Mutter soll an Magenkrebs gestorben sein, Vater sehr alt geworden, eine Schwester vor einem Jahr an Mamma-Ca operiert.

Eigenanamnese: T.M., 59-jähriger Mann, der bereits als Kind unter Leibschmerzen und Blähungen gelitten hat, die zunächst auf eine nicht operierte Nabelhernie zurückgeführt wurden und bis zum Alter von 10-12 Jahren andauerten. Mit 20 Jahren erneut Bauchschmerzen um die Nabelgegend, die meist bei einer Dauer von ungefähr 2 Stunden mit Durchfall und Erbrechen einhergingen. Die vormals mitunter sehr heftigen Schmerzen verschwanden nach dem 30. Lebensjahr schlagartig; Blähungen dauerten an; Indikan war stets positiv. 1925 periproktitischer Abszeß. 1925 Hämorrhoiden-Operation.
Mit 15 Jahren erstmals Gelbsucht. Dezember 1950 Gallenbeschwerden, leicht gelbliche Skleren, Bilirubin im Serum 0,9 mg%, Urin dunkelbraun. Typische Gallenkoliken, die sich in spastischen Krämpfen von Einminuten-Dauer äußerten, wobei danach 2 - 3 Durchfälle auftraten mit subikterischer Verfärbung am nächsten Tag und dunkelbraun gefärbtem Urin.

1954 erneute typische Gallenkolik, keine Gelbsucht, Urin dunkel, Urobilinogen nach körperlicher Anstrengung vermehrt, ebenso nach fettreicher Mahlzeit. Im August 1955 traten erstmals krampfartige Beschwerden auf, die als Spasmen bezeichnet wurden. Daneben wechselnde Durchfälle. Sie wiederholten sich im Verlauf des Herbstes und strahlten als Oberbauchkoliken bis zum Nabel aus. Vor Silvester 1958 Diätfehler (Alkohol), darnach erneut krampfartige Schmerzen mit Erbrechen, die nach 2 Tagen abklangen.

Röntgenaufnahme der Gallenblase (Dr. B e c k): Mangelhafte Blasenfüllung mit zahlreichen Aufhellungen auch im Choledochus und Zystikus.

Mitte Februar 1959 traten nun in der Folgezeit ständige krampfartige Schmerzen auf, die von Lateral zum Nabel zogen und zu subileusartigen Zuständen führten. Die Stühle waren häufig durchfällig und unregelmäßig; Gewichtsverlust im letzten Vierteljahr 3 bis 4 kg.

Röntgenaufnahme (25.3.1959, Städt. Krankenhaus Heilbronn/N., Strahlenabteilung): Kein Magenbefund. Erweiterung der Aorta, Gallenblasenerkrankung mit Zystikusverschluß, Passagestörung im Dünndarm mit Verdacht auf organische Behinderung, Dickdarm o.B..

Befund: Patient wird am 28.3.1959 bei uns mit den Symptomen eines Ileum-Subileus stationär aufgenommen. Die "Koliken" sind anders als die früheren Gallenkoliken, entsprechend Stenosenperistaltik. Patient ikterusfrei, stöhnend, gerötete Gesichtsfarbe, nie Hitzewallungen oder ähnliche Erscheinungen, kein Asthma, kein Emphysem, keine Ödeme, vereinzelte Teleangiektasien, multiple schmerzfreie Neurofibrome; Blutwerte normal, keine Thrombozytose.
Herz: Leise, regulär, RR 160/105. Puls 75.
Leib: Trommelbauch, Oberbauch schmerzfrei, Umfang über dem Nabel 80 cm, Mitte Nabel-Symphyse 91,5 cm, hörbare mit Krämpfen einhergehende Peristaltik, kein Plätschern, aber Gurren. Rektal: Große glatte Prostata, Ampulle leer, hatte am Morgen noch Stuhl, Winde gehen, kein Erbrechen, Schmerzen nach jeder Nahrungsaufnahme.

Röntgenaufnahme (29.3.1959, Stadt Stuttgart, Katharinenhospital, Strahleninstitut): Leerdurchleuchtung und Leeraufnahme des Abdomens zeigt spritzerartige Restfüllung des Kolons und eindeutige Dünndarmspiegel und Steifung. Ein Anhalt für konkrementverdächtige Abschattungen im rechten Oberbauch besteht nicht. Dünndarmfüllung nach P a n s d o r f zeigt nach 7 Stunden einen zu zwei Dritteln leeren

gestreckten Magen. Dabei wird im unteren Ileum ein stenotischer Abschnitt sichtbar. Das geblähte Ileum spitzt sich konisch zu (Abb. 5).

Operationsbericht: Transrectalschnitt rechter Unterbauch. Nach Eröffnung des Peritoneums vermehrt klare Flüssigkeit. Es liegen bariumgefüllte Ileumschlingen 1 m proximal des Coecum vor. Dann kommt man auf die röntgenologisch gesehene enge Stelle: kleinkastaniengroßer Tumor mit ringförmiger Stenose, so daß man sich wundert, daß überhaupt noch Brei durch ein kaum bleistiftdickes Lumen hindurchging. Proximal Darmwand mächtig dilatiert und hypertrophiert mit sulziger Subserosa. Im Mesenterium fühlt man bis zu seiner Wurzel 3 harte linsen- bis erbsgroße Lymphknoten. Sie liegen sehr ungünstig parallel der Arteria mesent.kranialis. Vom Fußpunkt, unter sorgfältiger Vermeidung dieser Arterie wird das Mesenterium sektorenförmig schrittweise unterbunden, der Darm proximal und distal 15 bzw. 12 cm vom Tumor entfernt, skelettiert. Distal findet sich 8 cm aboral des Tumors ein 2. Knötchen in der Darmwand. Abtragung, Blindverschluß und Einstülpung. Seit-zu-Seit-Anastomose für 4 Querfinger durchgängig. Nähte infolge des Ödems an dem proximalen dilatierten Teil sehr schwer, da sie durchschneiden. Schluß der Mesenteriallücke von beiden Seiten. Ausstreichen des Darminhaltes mit feuchten Kochsalztupfern vom Jejunum her über die Anastomose in das leere Ileum. Palpation der Leber: die Gallenblase ist prall mit kleinen Steinen ausgefüllt, nicht verwachsen, sehr beweglich. In der Leber keine Metastasen zu tasten, soweit man von dem kleinen Schnitt aus beurteilen kann.

Abb.5. - Konisch zugespitztes, stark geblähtes, im unteren Abschnitt stenotisch sichtbares Ileum

Pathologisch-anatomischer Befund (Stadt Stuttgart, Katharinenhospital, Pathologisches Institut, Ärztl. Direktor: Prof. Dr. Maßhoff): Nr. 1236/59 T.M.
Ein reseziertes 18 cm langes Dünndarmstück, in der Mitte eine fast konzentrische Einschnürung. Vor dieser Einschnürung ist der Darm sehr stark erweitert und sein Umfang beträgt 11 mm. Jenseits der Stenose mißt der Darm in der Circumferenz 5,5 cm. Die Enden des Resektates sind durch Clips verschlossen, im ganzen Darm auffallend reichlich dünnflüssige intensiv gelblich gefärbte Flüssigkeit. Im Bereich der äußerlich sichtbaren Einziehung findet sich eine bogenförmige Wulstbildung, die durch einen Tumor bedingt ist. Der bis 2 cm breite Wulst umgreift sichelförmig den Darm und hat die Lichtung bis auf etwa Bleistiftdicke eingeengt. Die dem mesenterialen Ansatz entsprechende Fläche ist tumorfrei. Schleimhaut im erweiterten proximalen Teil etwas eingeebnet, ziemlich niedrig und von rötlichgrauer Farbe, Muskulatur etwas verdickt. Weitere Knoten innerhalb der Schleimhaut sind weder proximal, noch distal vom Tumor erkennbar. Im mesenterialen Fettgewebe finden sich mehrere Lymphknoten, von denen einige bis etwa Erbsengröße erreichen und auffallend verfestigt sind. Auf dem Schnitt enthalten die verfestigten Knoten Tumorgewebe.

Histologisch: In diesem Material wird der Befund eines einwandfrei bösartigen Karzinoids erhoben. Die Bösartigkeit ergibt sich aus den bereits eingetretenen Lymphknotenmetastasen.

In der Darmwand zeigt das Karzinoid den für die Tumoren dieser Gattung charakteristischen Aufbau und das ebenfalls charakteristische Wachstumsverhalten. Der Tumor liegt hauptsächlich in der submucösen Schicht und hat die Muskulatur sowie die subseröse Schicht herdförmig oder streifig infiltriert. In den Tumorherden ein ziemlich gleichförmiges Zellbild mit Epithelien, die polygonal geformt sind, ein reichlich entwickeltes mäßig dichtes Cytoplasma und mittelgroße chromatinreiche Kerne besitzen.

2 Lymphknoten sind metastasenhaltig, in den Metastasen ebenfalls der für die Karzinoide charakteristische Aufbau.

Diagnose: Metastasiertes Karzinoid des Dünndarms.

Der postoperative Verlauf erlaubte es, den Patienten nach 20 Tagen beschwerdefrei von seiten des Bauches zu entlassen, wobei die vor der Entlassung durchgeführte Untersuchung der Prostata zeigte, daß diese deutlich kongestiert ist, weich und nicht druckschmerzhaft, im Gegensatz zu dem Anfangsbefund, da sie deutlich derber war.
Nachuntersuchung am 12.8.1959 ergab keinerlei Beschwerden.
Nachuntersuchung am 12.12.1959: Patient völlig beschwerdefrei, lediglich 2 Stunden nach den Mahlzeiten gurrende Geräusche, die sich bei Linkslage verstärken. Mitunter starkes Aufstoßen, keine Blähungen, Stühle normal geformt, dunkelbraun gefärbt, sehr regelmäßig einmal am Tag, keine Durchfälle.
Seit der Operation litt der Patient niemehr unter Gallenbeschwerden.
Zur geröteten Gesichtsfarbe gibt der Patient an, daß er lange Jahre auf See gefahren sei, nie irgendwelche Flush-Erscheinungen. In früheren Jahren stärkerer Alkoholgenuß, heute nur noch mäßig. In letzter Zeit leichte Krämpfe in den Waden nach Anstrengungen. Gewichtszunahme im letzten halben Jahr 8 kg. Bei Bergtouren im Urlaub vor 2 Monaten Atemnot mit Herzklopfen. Der jetzige Befund des Herzens o.B., RR 130/90, Puls in Ruhe 52,nach Belastung 72, Blutwerte normal, Thrombozyten 215000/cmm. Die Serumuntersuchung ließ keine vermehrte Serotoninbildung nachweisen. Die Bestimmung der 5-Hydroxyindolessigsäure im Harn ergab mit 3,91 mg/Tag einen im Bereich der Norm liegenden Wert.

Thoraxdurchleuchtung (12.12.1959, Stadt Stuttgart, Katharinenhospital, Strahleninstitut): Kein Anhalt für eine vermehrte Belastung bzw. Veränderung des rechten Herzens, insbesondere finden sich weder ein vorspringender Pulmonalisbogen, noch eine Rückstauung im rechten Vorhof oder der Cava. Bei etwas linksbetontem Herzen ist die Sklerose mit

deutlichen Pulsationen der Aorta auffallend. Mögliche vermehrte Volumenbelastund des linken Ventrikels.

Bei Betrachtung des Falles sind einmal die Erscheinungen von seiten des Magen-Darmtraktes symptomatisch, die sich in Durchfälligkeit und spastisch-atonischer Obstipation als Ileuserscheinungen äußerten. Sie stellen das "grand mal" des bösartigen Karzinoids dar. Die andererseits geforderten Symptome wie Wallungen, Hitzeerscheinungen oder Flush-Anfälle, und außerdem die sogenannten postendokarditischen Veränderungen im Bereich der rechten Herzhälfte mit Stenose des Pulmonalostiums und Trikuspidalisinsuffizienz konnten nicht festgestellt werden. Wir glauben aber, daß die Beschwerden von seiten der Gallenblase in Zusammenhang mit dem Karzinoid-Befund gebracht werden können, zumal sich nach dem Eingriff keine Gallenbeschwerden mehr einstellten. Der so erfreuliche, postoperative Verlauf hat zu keinem Zeitpunkt eine Nachbehandlung mit Chloropromazin angezeigt erscheinen lassen.

Zusammenfassung

Ein uns überwiesener Patient mit bösartigem Dünndarm-Karzinoid gab Veranlassung zu eingehenden Untersuchungen der pathologisch-anatomischen, physiologischen, physiologisch-chemischen und klinischen Seite dieses Krankheitsbildes.

Karzinoide sind spezifisch gebaute, endokrin tätige Adenome, die durch tumoröses, knotenartiges, mit dem Begriff der Endophytie gekennzeichnetes Wachstum des Hell-Zellen-Systems entstehen. Als besondere histochemische Eigenschaften kommen ihnen Chromaffinität und Versilberbarkeit zu.

Die Endokrinie der Helle-Zellen besteht in der Serotoninproduktion. Serotonin wirkt auf die glatte Muskulatur der Gefäße, der Bronchen und des Magen-Darmtraktes. Es verringert die Blutungszeit durch lokale Gefäßspasmen, vermindert die Diurese durch erhöhte Wasser- und Natriumretention und regelt im Darmgebiet zusammen mit anderen Faktoren die Peristaltik. Daneben kommt ihm im Stoffwechsel der vegetativen Zentren erhöhte Bedeutung zu. Als wirkungsvoller Serotonin-Antagonist erweist sich Chloropromazin.

Serotonin ist mit 5-Hydroxytryptamin identisch (Normalwerte im Serum 0,03 - 0,15 µg/ml). Sein im Harn ausgeschiedenes Abbauprodukt ist 5-Hydroxyindolessigsäure (normal zwischen 1,0 - 10,0 mg/Tag). Der Aufbau erfolgt über die essentielle Aminosäure Tryptophan. Vermehrte Serotoninproduktion stört daher die Funktionen des Tryptophanstoffwechsels.

Als gutartige Karzinoide finden wir diese Tumoren meist in der Appendix. Wir konnten in unserem Material von 1703 in der Zeit von 1.1.1950 bis 30.9.1959 stattgefundenen Appendektomien in 0,29 % ein Appendix-Karzinoid diagnostizieren. Das endophytische Wachstum der Karzinoide bedingt häufig ein leicht nervös-enteropathisches Krankheitsbild. Zur Koinzidenz mit maligen Tumoren berichten wir einen Fall mit gutartigem Dünndarm-Karzinoid neben einem zum Ileus führenden Sarkom.

Das bösartige Karzinoid ist durch erfolgte Metastasierung gekennzeichnet, wobei der Primärtumor, wie auch die Metastasen, Serotonin bilden. Die im Karzinoid-Syndrom beschriebenen Erscheinungen werden anhand von 82 von S e l b e r g 1939 zusammengefaßten Fällen, von 113 nach 1940 im fremsprachigen Schrifttum berichteten Fällen und vornehmlich auf Grund von 19 Fällen untersucht, die in der deutschsprachigen Literatur seit 1940 veröffentlicht wurden. Dabei wird versucht, die Flush-Symptome, Herzveränderungen und abdominalen Beschwerden, Erscheinungen, die dieses Krankheitsbild durch ihr gehäuftes Auftreten charakterisieren, zu erklären. Die hervortretenden Symptome ergeben sich erst aus den Gegenüberstellungen der gesamten Literatur. Wir fügen einen eigenen Fall mit bösartigem Dünndarm-Karzinoid bei, bei dem wir vor allem auf die Ileuserscheinungen und Gallenbeschwerden betont als tumorbedingt verweisen.

Schrifttum

D'Albora, J.B., Ingegno, A.P., Gastroenterology, 10,310-326, 1948
Anderson, D.H., Pediatr., 18, 513, 1956
Ariel, J.M., Arch.Path., 27,25, 1939

Barkham, P., South Africa J.med.Sc., 20,49-55, 1955
Bauer, K.H., Das Krebsproblem, Springer-Verlag, 1948
Bean, W.B., Olch, D., Weinberg, H.B., Circulation, 12, 1-6, 1955
Benedittt, E.P., Rovley, D.A., Science, 123,24, 1956
Biörck, G., Axen, O., Thorson, A., Amer. Heart J., 44,143, 1952
Böhmig, R., Klein, P., Pathologie und Bakteriologie der Endokarditis, Springer-Verlag, 1953
Bohn, H., Verh.Dtsch.Ges.inn.Med., 52,454-458, 1940
Bonnamcaux, Lecomte, Arch.int.Physiol., 62,543, 1954
Borst, Allgemeine Pathologie der malignen Geschwülste
Branwood, A.W., Bain, A.D., Lancet, 267,1259-1261, 1954
Bretschger, E., Dtsch.Z.Chir., 249,297, 1937
Bucher, O., Histologie und mikrosk.Anat., Verlag Hans Huber, 1956
Büchner, F., Spezielle Pathologie, Urban & Schwarzenberg, 1956
Büchner, F., Allgemeine Pathologie, Urban & Schwarzenberg, 1959
Büngeler, W., Strahlentherapie, 96,296, 1955

Carcasona, A., Cervos-Navarro, J., Unterharnscheidt, F., Klin.Wschr., S.253, 1959
Carcasona, A., Cervos-Navarro, J., Klin.Wschr.,S. 761, 1959
Caspersson, T.O., Cell Growth and Cell Funktion, N.York, 1950

Cassidy, M.A., Proc.Roy.Soc.Med., 24,1,1939-141,1930/31
Cassidy, M.A., Proc.Roy.Soc.Med., 24,2,920-921,1931
Cassidy, M.A., Proc.Roy.Soc.Med., 27,1,220-221,1933/34
Cawford, T.B.B., Gaddum, I.A., J.Physiol., 126, 596-618, 1954
Cerletti, A., Helv.med.Acta, 25,330, 1958
Chiari, H. Zbl.Allg.Path., 81,425, 1943
Chiari, H., Ciba Symp.Bd.5,Heft 6,Febr. 1958
Cole, J.W., Bertino, G., Proc.Soc.exp.Biol., N.York, 93,100, 1956
Comroe, J.H., Van Lingen, B., Strond, R.C., Roncoroni, A., Amer.J.Physiol., 173,379, 1953
Cope, Newcomb, Brit.J.Urology, 2,268, 1930
Currens, J.H., Kinney, T.D., White, B.D., Amer.Heart J., 30,491, 1954
Davis, R.B., J.Lab.Clin.Med., 54,344-351, 1959
Dengler, H., Klin.Wschr., 37, Nr.23, 1959
Dennig, H., Lehrbuch der Inneren Medizin, Thieme-Verlag, Bd. I/II
Diffenbaugh, W.G., Anderson, R.E., Arch. Surg., 73,21-37, 1956
Diffenbaugh, W.G., Strohl, E.L., Arch.Surg., 74,709-718, 1957
Dockerty, M.B., Ashburn, F.S., Arch.Surg., 47,221, 1943
Dockerty, M.B., Scheifley, C.H., Amer.J. Clinic.Path., 25,770-774, 1956
Duncan, D., Garven, J., Gibbons, J.L., Brit.Med.J., 1955 II, 1586-1589
Eder, M., 43.Tagung der deutschen Gesellschaft für Pathologie, Med.Klin., 45,2057, 1959
Eder, M., Verh.Dtsch.Ges.Path. 43.Tagung, 1959
Eldred, W.J., Arch.Surg., 73,517-525, 1956
Erspamer, V., Asero, B., Nature, 169,800, 1952
Erspamer, V., Ciba Foundation Symp.on Hypertension, Boston, 78-85, 1954
Erspamer, V., Pharmac.Rev., 6,425, 1954
Falkmer, St., Gastroenterologia, 86,73-79, 1956
Fellberg, Smith, Brit.J.Pharmac., 8,406, 1953

Feyrter, F., Erg.Allg.Path., 29,305-490, 1934
Feyrter, F., Virchows Arch.path.Anat., 298,187, 1936
Feyrter, F., Verh.Dtsch.Ges.inn.Med., 52,458-463,1940
Feyrter, F., Bohn, H., Klin.Wschr.,S.757-758,1942
Feyrter, F., Über die peripheren endokrinen (parakrinen) Drüsen des Menschen, W.Maudrich,Wien, 1953
Feyrter, F., Dtsch.med.Wschr., 81,1073-1078, 1956
Feyrter, F., Wien,med.Wschr., 106,515-516, 1956
Feyrter, F., Zbl.allg.path.Anat., 95,151, 1956
Feyrter, F., Medizinische, 663-669, 1957
Feyrter, F., Arch.path.Anat., 332,25-43, 1959
Foremann, R.C., Ann.Surg., 1952, S.838-855
Fraser, J., Lancet, 2, 174, 1955

Gaddum, H.J., J.Physiol., 119,363-368, 1953
Gänsslen, M., Med.Klinik, S.609, 1958
Gebauer, A., Rümelin, K., Becker, H., Dtsch.med.Wschr., 83,620, 1958
Geffrey, Y., Jouanneau, Symp.Sem.Hôsp.Paris, 34,647-673, 1958
Gierlich, J., Frankf.Zschr.Path., 48,202-208, 1935
Globle, Lancet, 269,1016, 1955
Granowitz, E., Pletscher, A., Schweiz. med.Wschr., 87,1545, 1957
Granowitz, E., Pletscher, A., Helv.med. Acta, 24,21, 1957
Grimes, O.F., Surg., 88,317-325, 1949

Haddy, F., Gordon, P., Emanuel, B., Dtsch.med.Wschr., 84,1800, 1959
Haider, L., Wien.Klin.Wschr., 68,536-540, 1956
Hallén, Scand.Lärkartidn, 51, 1958, Handbuch der allgemeinen Pathologie
Hannan, J.R., Hazard, J.B., Wise, R.E., Amer.J.Roentgenology, 66,569-576, 1951
Hanson, A., Serin, G., Lancet, 1955 II, 1359
Hardisty, R.M., Stacey, R.S., J.Physiol., 130, 711-720, 1955
Hauschild, Zbl.Chir., 81,2187-2190, 1956

H e d i n g e r , Chr., G l o o r , R., Schweiz.med.Wschr., 84,942-946, 1954
H e d i n g e r , Chr., Schweiz.med.Wschr., 85,335, 1955
H e d i n g e r , Chr., L a n g e m a n n , H., Schweiz. med.Wschr., 85,369, 1955
H e d i n g e r , Chr., L a n g e m a n n , H., Schweiz. med.Wschr., 85,541, 1955
H e d i n g e r , Chr., V e r a g u t h , F., Schweiz.med. Wschr., 87,1175, 1957
H e d i n g e r , Chr., Helv.med.Acta, 25,351-379, 1958
H e d i n g e r , Chr., Schweiz.med.Wschr., 89 Nr.52, 1959
H e g g l i n , R., L a n g e m a n n , H., Helv.med.Acta, 22,463, 1955
H e i l m e y e r , L., K ü h n H.A., C l o t t e n R., L i p p , A., Dtsch.med.Wschr., 81,501-503, 1956
H e i l m e y e r , L., Med.Klinik, S.606, 1958
H o f f s t e t t e r , J.R., M a h a i m , Chr., S a e g e s s e r , F., Gastroenterologia, 92,203-206,1959
H o f f s t e t t e r , J.R., M a h a i m , Ch., S a e g e s s e r , F., Helv.Chir.Acta, 26,319-333, 1959
H o r n , R.C., Cancer, 2,819-837, 1949
H o r s l e y , D.B., P r e c , O., Arch.Intern.Med., 97,806, 1956
H o r s l e y , D.B., P r e c , O., Schweiz.med.Wschr., 87, 1008, 1957
H o r n y k i e w i c z , Acta Neurovog., 13,110-11, 1956
H u m p h r e y , J.H., J a q u e s , R., J.Physiol., 124, 305-310, 1954
H u s e r , H.J., S a n d r i , C., H e d i n g e r , Chr., Klin.Wschr., S.660, 1959

I l g e n f r i t z , H.C., M a t h e w s , W.R., Ann.Surg., 141,807-818, 1956
I s l e r , P., H e d i n g e r , Chr., Schweiz.med.Wschr., 83,4-7, 1953
J o h n s o n , F.R., Arch.Path., 54,237, 1952

K a h r , H., Klin.Med.(Wien), 11,341-349, 1956
K a h r , H., Acta Neuroveg.(Wien), 13,99-109, 1956

Kind, H., Schneider, H., Dtsch.med.Wschr., 82,1731, 1957
Knauff, H.G., Zbl.allg.Path., 94,545-555, 1956
Kolizsi, W.A., Gastroenterology, 26,743-753, 1954

Langemann, H., Goerre, J., Schweiz.med. Wschr., 87,607, 1957
Lattes, R., Grossi, C., Cancer, 9,698-711, 1956
Lehnartz, E., Chemische Physiologie, Springer-Verlag, 1952
Lehndorff, H., Erg.inn.Med.u.Kinderheilkunde, Bd. 12,302-342, 1959
Lembeck, F., Nature (Lond.), 173,910, 1953
Lembeck, F., Arch.exper.Path.u.Pharmak., Bd. 221, 50-66, 1954

MacDonald, R.A., Amer.J.Med., 21,867-878, 1956
MacDonald, R.A., J.Amer.med.Ass., 163,1194, 1957
MacDonald, R.A., Clinic.Res., 6,23, 1958
MacDonald, R.A., Amer.J.Path., 35, 1959
Mallory, New Engl.J.Med., 222, 684, 1940
Masson, P., Ann.d'Anat.path., 1 S.3, 1924
McKusick, V.A., Bull.Johns Hopk.Hosp., 98,11-36,1956
Millmann, S., Amer.Heart J., 25,391, 1943
Morgan, C.N., Proc.Roy.Soc.Med., 40,874-875, 1947

Nettelbladt, E., Renck, I., Sandell, B.M., Opusc.med.(Stockh.), 3,31, 1958

Page, J.H., Phys.Rev., 34,563-588, 1954
Pearse, A.G.E., Pepler, W.J., Nature, 179, 589, 1957
Pearson, C.M., Fitzgerald, P.J., Cancer, 2,1003-1026, 1959
Pernow, B., Waldenström, J., Lancet, 267,951, 1954
Pernow, B., Waldenström, J., Amer.J.Med., 23,16-25, 1957
Peskin, G.W., Orloff, M.J., Surgery, Nr.6, Dez. 1959

Raiford, P.S., Amer.J.Canc., 18,803, 1933
Rapport, M.M., Green, A.A., Page, J.H., Science, 108,329, 1948
Rapport, M.M., Green, A.A., Page, J.H., J.Biol.Chem., 180,961, 1949
Ratzenhofer, M., Lembeck, F., Zschr.Krebsforsch., 60,169-195, 1954/55
Ratzenhofer, M., Krebsarzt, 11,257-275, 1956
Reichel, P., Staemmler, M., Neue dt.Chirurgie Bd.33 a/b, 1924
Reid, G., Rand, Austr.J.exper.Biol.and med.Sc., 29,401, 1951
Reid, G., J.Physiol.(Lond.), 118,435, 1952
Reid, G., Rand, Nature (Lond.), 169,801, 1952
Reifferscheid, Med.Klinik, Nr.2, 1959
Ribbert, H., Hamperl, H.J., Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie, Springer-Verlag, 1941
Ritchie, A.C., Amer.J.med.Sc., 232, 311-328, 1956
Roddie, Brit.J.Pharmac., 10,445, 1955
Rosenbaum, F.F., Sauter, D.G., Claudon D.B., J.Lab.and clin.Med., 42,941-942, 1953

Sano, J., Kalkimoto, Y, Nakajiama, H., Kudo, Y., Schweiz.med.Wschr., 87,214, 1957
Schinz, H.R., Reich, Th., Dtsch.med.Wschr., 84,2166-2168, 1959
Schneckloth, R., Page, J.H., del Greco, F., Corcoran, A.C., Circulation, 16,523, 1957
Scholte, A.J., Beitr.path.Anat., 86,440-442, 1931
Selberg, W., Virchows Arch.path.Anat., Bd.306, 467-490, 1940
Selberg, W., Klin.Wschr., S.759, 1942
Sharman, D.F., Sullivan, F.M., Nature, 177, 332-333, 1956
Sjoerdsma, A., Weissbach, H., Undenfriend, S., J.Amer.Med.Ass., 159,397, 1955
Sjoerdsma, A., Weissbach, H., Undenfriend, S., Amer.J.Med., 20,520-532, 1956

Sjoerdsma, A., Weissbach, H., Terry, L.L., Undenfriend, S., Amer.J.Med., 23, 5-15, 1957

Snow, P.J.D., Lennard-Jones, J.E., Curzon, G., Stacey, R.S., Lancet, 1955, II, 1004-1009

Spain, D.M., Amer.J.Med., 19,366-369, 1955

Strohl, E.L., Diffenbaugh, W.G., Arch. Surg., 74,709-718, 1957

O'Sullivan, W.D., Bowe, J.J., Arch.Surg., 68, 153-166, 1954

Terplan, Arch.Path., 30,1155, 1940

Thorson, A., Biörck, G., Björkman, G., Waldenström, J., Amer.Heart J., 47,795-815, 1954

Thorson, A., Amer.Heart J., 52,444-461, 1956

Undenfriend, S., Weissbach, H., Sjoerdsma, A., Dtsch.med.Wschr., 81, Nr.34,1956

Undenfriend, S., Weissbach, H., Sjoerdsma, A., Science, 123,669, 1956

Waldenström, J., Ljundberg, E., Acta med. Scand., 152,293-309, 1955

Waldenström, J., Ljundberg, E., Acta med. Scand., 152, 311-331, 1955

Walther, H.E., Krebsmetastasen, Benno Schwabe-Verlag, 1948

Warren, K.W., Coyle, E.B., Amer.J.Surg., 82, 372-377, 1951

Weiner, M., Undenfriend, S., Circulation, 15,353-357, 1957

Wolfe, S.A., Amer.J.Obstr.and Gyn., 70,563-571, 1955

Wooley, D.W., Shaw, E., Proc.nat.Acad.Sc.USA, 40, 228, 1954

Wooley, D.W., Shaw, E., Science, 119, 578, 1952

Wooley, D.W., Shaw, E., J.Pharmacol. & Exper. Therap., 116,164, 1956

Wuhrmann, F., Helv.med.Acta, 24,256, 1957

Z e h , E., Dtsch.med.Wschr., 85, 34-37, 1960
Z u c k e r , M.B., L e w i s , J.H., J.Physiol., 7, 425-431, 1955
Z u c k e r , M.B., L e w i s , J.H., B o r r e l l i , J., Proc. 6th Int.Congr.of the int.Soc.of Haematology, N.York, 540-548, 1958

L e b e n s l a u f

Ich, Wolfgang, Johann, Heinrich M a h r i n g e r , wurde am 10.Februar 1936 in Berlin-Dahlem als erstes Kind der Eheleute Dr. Alois Mahringer und Ursula geb. Klostermann geboren.
1942 wurde ich in Mühlhausen i.Elsaß eingeschult, besuchte in der Zeit von 1943 bis Ende 1945 die Volksschule in Schwäb. Gmünd, anschließend bis Frühjahr 1947 dieselbe in Bergisch Gladbach bei Köln. Von April 1947 bis Dezember 1949 war ich auf dem Humanistischen Gymnasium der Stadt Bergisch Gladbach. Ab Januar 1950 Besuch des Eberhard-Ludwigs-Hymnasiums in Stuttgart, das ich im Frühjahr 1956 mit dem Reifezeugnis verließ.
Anschließend studierte ich Medizin an der Universität Tübingen, legte dort im Herbst 1958 das Physikum ab und besuchte seitdem die Universitäten von Düsseldorf (Medizinische Akademie), Wien und erneut Tübingen, wo ich Ende 1961, Anfang 1962 das medizinische Staatsexamen ablegte.

Stuttgart, den 25.Februar 1962